

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL:

***Desarrollo de un programa de trasplante renal con órganos  
procedentes de donación tras muerte circulatoria controlada:  
puesta en marcha y resultados a medio plazo.***

Autor:

***Omar Reynaldo Lafuente Covarrubias***

Director de Tesis:

***Dr. PhD. José María Portolés Pérez***

**Madrid 2017**

Don José María Portolés Pérez, Profesor Asociado de Ciencias de la Salud del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y Jefe de Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

**CERTIFICA**

Que Don Omar Reynaldo Lafuente Covarrubias, licenciado en Medicina por la Universidad Mayor de San Simón de la ciudad de Cochabamba, Bolivia; ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado *“Desarrollo de un programa de trasplante renal con órganos procedentes de donación tras muerte circulatoria controlada: puesta en marcha y resultados a medio plazo”*, que presenta como *Tesis Doctoral para alcanzar el grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Madrid*.

*Y para que conste, firma la presente en Madrid.*

*José María Portolés Pérez*

*A Rebeca Sofía*

## Agradecimientos



- A José María Portolés Pérez , mi jefe de servicio, tutor y director de tesis, la persona que ha hecho posible este proyecto. Por su conocimiento, apoyo, paciencia y consejos que han hecho que sea un mejor médico y quien ha logrado inculcar en mí la investigación como una herramienta para ser un mejor profesional. Es sin lugar a duda, un ejemplo a seguir como médico y persona.
- A Paula López Sánchez, por aportar sus conocimientos en estadística e investigación; por su paciencia inagotable y la gran calidad humana que posee.
- A Beatriz Sánchez Sobrino, por su sencillez y predisposición para compartir su conocimiento, quien ha logrado despertar en mí el interés por el trasplante renal.
- A Manuel, mi padre, el primer médico a quien he admirado y Ana María, mi madre, la mujer que más admiro en el mundo; las dos únicas personas que a pesar de la distancia han confiado en mí y sin cuya existencia mi vida no tendría sentido alguno.
- A Guelly, Katerina, Jacqueline, Milton Y Alfredo, mis hermanos, por su apoyo y confianza inmensurables, quienes siempre han impulsado en mí las ganas de superación y quienes han aportado de un manera u otra en mi desarrollo como persona y profesional.

## Índice

LISTA DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS .....	16
ÍNDICE DE TABLAS.....	18
ÍNDICE DE FIGURAS.....	20
Anexos.....	23
Resumen.....	26
Summary.....	34
1 Introducción .....	42
1.1 Generalidades del trasplante renal.....	42
1.2 Coste-utilidad del trasplante renal:.....	43
1.3 Impacto del trasplante renal en la supervivencia del enfermo renal. 44	
1.4 La lista de espera para trasplante .....	46
1.5 Impacto en la calidad del vida y supervivencia tras el trasplante renal 48	
1.6 Trasplante renal en España: situación antes del inicio del programa de donación cDCD (fin de 2011), problemas y probables soluciones. 49	
1.6.1 Descenso en el potencial de donación en muerte encefálica... 52	
1.7 Plan para aumentar el número de donantes.....	54
1.8 Trasplante renal de donante de muerte circulatoria (DCD) .....	58
1.9 Diferencias en la fisiología del renal en los modelos de donación cDCD y DBD.....	60
1.10 Definición y clasificación de la donación CDC .....	62
1.11 Clasificación .....	62
1.11.1Criterios de selección de los receptores.....	64
1.11.2Criterios de selección de los donantes DCD controlados.....	64
1.12 Técnicas de preservación para donantes DCD .....	68

1.13	Protocolos de inmunosupresión.....	70
1.14	Legislación en España.....	71
1.15	Aspectos éticos y legales.....	72
1.15.1	Consideraciones éticas.....	74
1.16	Resultados en comparación con el trasplante de donante de cadáver.....	76
1.17	Impacto del trasplante renal en la calidad de vida del enfermo con insuficiencia renal crónica terminal.....	78
2	Hipótesis.....	82
3	Objetivos.....	86
3.1	Objetivo principal.....	86
3.2	Objetivos específicos.....	86
4	Material y métodos.....	90
4.1	Diseño e implantación del Programa de cDCD en el Hospital Puerta de Hierro Majadahonda.....	90
4.1.1	Diseño del programa.....	91
4.1.2	Consentimiento informado (Anexo A y B).....	93
4.1.3	Protocolo de la terapia de inducción e inmunosupresión:.....	94
4.2	Estudio descriptivo de los resultados del programa de cDCD en el Hospital Puerta de Hierro.....	97
4.2.1	Tipo de estudio.....	97
4.2.2	Pacientes: Criterios de inclusión.....	97
4.2.3	Variables.....	98
4.2.4	Análisis estadístico.....	99
4.2.5	Protocolo de Inmunosupresión DBD y cDCD.....	100
4.2.6	Protocolo de selección de los donantes.....	100
4.3	Puesta en marcha del programa de donantes CDCD: Grupo GEODAS.3.....	101
4.3.1	Tipo estudio.....	101

4.3.2 Variables .....	102
4.3.3 Base de datos .....	104
4.3.4 Centros participantes y protocolos .....	108
4.3.5 Aspectos ético legales .....	110
<b>5 Resultados Primer Bloque: Desarrollo e Implantación de un programa de trasplante renal cDCD en el Hospital Universitario Puerta de Hierro .....</b>	<b>114</b>
5.1.1 Proyecto y diseño .....	115
5.1.2 Asignación de trabajo/responsabilidades por cada servicio implicado en el proceso de donación .....	115
5.2 Criterios de inclusión y exclusión del donante .....	117
5.3 Retirada de las técnicas de soporte vital y monitorización del paciente .....	118
5.3.1 Criterios de predicción de muerte cardiaca tras el cese del soporte vital.....	119
5.4 Preparación del donante .....	120
5.4.1 Escenario A .....	121
5.4.2 Escenario B .....	121
5.5 Valoración de la calidad del injerto renal. Criterios de validez. ....	123
<b>6 Resultados Segundo Bloque: Descripción de la actividad bienal de TR con órganos procedentes de donantes cDCD comparados con DBD en el Hospital Universitario Puerta de Hierro.....</b>	<b>125</b>
6.1 Descripción de los donantes.....	125
6.2 Descripción de los receptores: .....	128
6.3 Descripción del trasplante .....	132
6.3.1 Impacto del programa en la actividad de trasplante renal ....	140
<b>7 Resultados Tercer Bloque: Estudio multicéntrico de los resultados de los programas de cDCD en España (Proyecto GEODAS).....</b>	<b>141</b>

7.1 Descripción de los donantes y el proceso de donación .....	141
7.2 Descripción de los receptores y el proceso de trasplante: .....	145
7.3 Resultados clínicos.....	148
7.3.1 Fallo primario del injerto .....	149
7.3.2 Retraso en la función del injerto .....	150
7.3.3 Función renal .....	151
7.3.4 Receptores fallecidos .....	153
7.3.5 Supervivencia del receptor e injerto.....	153
8 Discusión .....	157
9 Conclusiones.....	173
10 Bibliografía.....	177
11 ANEXOS.....	187

## LISTA DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

Para algunos términos se utiliza la abreviatura en inglés, que se ha impuesto sobre la española por su uso habitual en la literatura científica

<b>ACV</b>	Accidente cerebrovascular
<b>cDCD</b>	Donante tras muerte circulatoria controlada (por sus siglas habituales en inglés: Controlled donor after circulatory death)
<b>CIT</b>	Tiempo de isquemia fría (por sus siglas habituales en inglés: Cold ischemia time)
<b>DBD</b>	Donante tras muerte cerebral (Donor after brain death)
<b>DCD</b>	Donante tras muerte circulatoria (Donor after circulatory death)
<b>DGF</b>	Función retrasada del injerto (Delay graft function)
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>DP</b>	Diálisis peritoneal
<b>eFG</b>	Filtrado glomerular estimado
<b>ERCA</b>	Enfermedad Renal Crónica Avanzada
<b>HD</b>	Hemodiálisis
<b>HLA</b>	Sistema de antígenos leucocitarios humanos (Human leukocyte antigen)
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>HUPHM</b>	Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda
<b>IAM</b>	Infarto agudo de miocardio

<b>LSTV</b>	Limitación del soporte del tratamiento vital
<b>MDRD-4</b>	Formula para calculo del eFG a partir del estudio: "Modification of diet in renal disease"
<b>NS</b>	No significativo
<b>ONT</b>	Organización Nacional de Trasplantes
<b>PGF</b>	Fallo primario del injerto (Primary graft failure)
<b>PRA</b>	Panel Reactive Antibodies (Panel de anticuerpos reactivos)
<b>SaO<sub>2</sub></b>	Saturación de oxígeno en sangre
<b>TR</b>	Trasplante renal
<b>UCI</b>	Unidad de cuidados intensivos
<b>uDCD</b>	Donante tras muerte circulatoria no controlada (uncontrolled donor after circulatory death)
<b>VHB</b>	Virus de la hepatitis B
<b>VHC</b>	Virus de la hepatitis C
<b>WP</b>	Cada una de las líneas de trabajo en un proyecto de investigación (Work package)

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tipos de trasplante renal en España durante 2001-2011. Memoria Trasplante Renal ONT 2011.....	49
Tabla 2. Clasificación Europea de Maastricht Modificada de la donación CDC. Clasificación Paris 2013: misma estructura como la clasificación publicada en 1995.....	63
Tabla 3. Criterios de selección de los donantes DCD controlados en las diferentes guías nacionales. ....	65
Tabla 4. Variables de estudio de los donantes cDCD y DBD.....	98
Tabla 5. Variables de estudio de los receptores cDCD y DBD.....	98
Tabla 6. Criterios de evaluación/inclusión del donante cDCD.....	109
Tabla 7. Resumen de los criterios de inclusión. Adaptado de la Guía Británica de trasplante renal DCD controlado y según recomendaciones de la ONT. ....	118
Tabla 8. Criterios de validez recomendados para la elección de un injerto renal adecuado en el trasplante cDCD. ....	124
Tabla 9. Información demográfica y datos clínicos de los donantes tanto de cDCD como DBD incluidos en el análisis. ....	126
Tabla 10. Datos demográficos y clínicos de los receptores de trasplante renal.	129
Tabla 11. Etiología de la ERC de los receptores de trasplante renal.....	132
Tabla 12. Resultados clínicos sobre la evolución del trasplante donante tras muerte circulatoria controlada (cDCD) y donante de muerte cerebral (DBD). ....	133



Tabla 13. Serología de los receptores renales antes del trasplante y número de infecciones durante los dos años de seguimiento. cDCD donante tras muerte circulatoria controlada; DBD: donante de muerte cerebral. ....	135
Tabla 14. Evolución de las cifras de creatinina y CAC en ambos, trasplantes cDCD y DBD durante los dos años de seguimiento. cDCD donante tras muerte circulatoria controlada; DBD: donante de muerte cerebral. ....	138
Tabla 15. Datos demográficos y analíticos de los donantes muerte cardiaca (cDCD) en el estudio GEODAS 3. ....	142
Tabla 16. Información demográfica y datos clínicos de los receptores de trasplante cDCD en el estudio GEODAS 3. ....	147
Tabla 17. Resultados clínicos de la evolución del trasplante cDCD en estudio GEODAS 3. ....	148
Tabla 18. Cifras de creatinina, cociente albúmina/creatinina y porcentaje de biopsias renales en los trasplantes cDCD del estudio GEODAS 3. ....	152

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mortalidad por edad y tratamiento. Informe de diálisis y trasplante 2011. Registro renal ONT-SEN-REER 2012. ....	42
Figura 2. Actividad del trasplante renal 1993-2011. Memoria trasplante renal ONT 2011.....	49
Figura 3. Número de donantes en asistolia y de trasplante renal, hepáticos y pulmonares efectuados, de donantes DCD en España. Donación Asistolia en España: Situación y Recomendaciones. ....	50
Figura 4. Trasplante DCD, prácticamente la mayoría son no controlados, en España por comunidades autónomas durante el año 2011. ....	51
Figura 5. Número de pacientes en lista de espera de trasplante renal en España de 1991 a 2011. Memoria de Trasplante Renal ONT 2011.....	52
Figura 6. Tratamiento sustitutivo de la enfermedad renal crónica avanzada en España. Memoria de Trasplante Renal ONT 2011.....	52
Figura 7. Tasas de mortalidad por tráfico y enfermedad cerebrovascular en España. Años 1989 a 2007. Donación en Asistolia en España: Situación actual y recomendaciones. Memoria Trasplante Renal ONT 2014.....	54
Figura 8. Evaluación anual de la tasa de muerte encefálica registrada (donante potencial) y la tasa de donación efectiva. ....	55
Figura 9. Técnica de preservación in situ. Tras la introducción de un catéter de doble balón y triple luz por vía de arteria femoral, la oclusión de la arteria abdominal, las arterias renales puede ser perfundidas selectivamente, irrigando y enfriando los riñones .....	69
Figura 10. Pantalla de acceso principal a la base de datos del trasplante cDCD. Software: Microsoft Access.....	105

Figura 11. Pantalla de acceso a los datos demográficos del receptor cDCD. Microsoft Access. ....	105
Figura 12. Pantalla de acceso a los datos demográficos del donante cDCD. Microsoft Access. ....	106
Figura 13. Pantalla de acceso a los datos de seguimiento de los trasplantes cDCD. Microsoft Access. ....	106
Figura 14. Pantalla de acceso a los datos clínicos de seguimiento del trasplante cDCD. Microsoft Access. ....	107
Figura 15. Pantalla de acceso para introducir los datos de pérdida del injerto renal. Microsoft Access. ....	107
Figura 16. Hospitales que pertenecen al grupo de estudio GEODAS 3. España. ....	109
Figura 17. Proceso tras la limitación del esfuerzo terapéutico en el donante DCD controlada. ....	119
Figura 18. Prueba de la Universidad de Wisconsin. ....	120
Figura 19. Número de donantes y órganos trasplantados en el Hospital Universitario Puerta de Hierro (HUPH) de enero 2011 a diciembre 2012. ....	125
Figura 20. Porcentaje de donantes de acuerdo a la causa de fallecimiento. Abreviaturas: DBD, donante de muerte encefálica; cDCD, donante tras muerte circulatoria; TCE, traumatismo craneoencefálico; MAV, malformación arteriovenosa. ....	127
Figura 21. Porcentaje de donantes con Hipertensión Arterial. Abreviaciones: cDCD, Donante tras muerte circulatoria controlada; DBD, Donante de muerte cerebral, HTA, hipertensión arterial. ....	128
Figura 22. Porcentaje de pacientes según el tipo de trasplante y el sexo del receptor. DBD, donante de muerte encefálica; cDCD, donante tras muerte circulatoria. ....	129

Figura 23. Porcentaje de receptores según el tipo de trasplante y su situación clínica previa al trasplante renal. DBD, donante de muerte encefálica; cDCD, donante tras muerte circulatoria .....	130
Figura 24. Porcentaje de receptores según el tipo de trasplante y el número de trasplante. DBD, donante de muerte encefálica; cDCD, donante tras muerte circulatoria.....	131
Figura 25. Porcentaje de pacientes con Función Retrasada del Injerto. Abreviaturas: cDCD donante tras muerte circulatoria controlada; DBD: donante de muerte cerebral.....	134
Figura 26. Evolución de la creatinina de todos los pacientes trasplantados durante 2011-2012 en el Hospital Universitario Puerta de Hierro. cDCD donante tras muerte circulatoria controlada; DBD: donante de muerte cerebral. Se indica con un */º los valores extremos. ....	136
Figura 27. Evolución de las cifras medias de creatinina por grupos, cDCD y DBD, de los pacientes trasplantados durante 2011-2012. cDCD donante tras muerte circulatoria controlada; DBD: donante de muerte cerebral.....	137
Figura 28. Comparación de las cifras de creatinina sérica y cociente albúmina/creatinina (ACR) y filtrado glomerular estimado (eGF) entre TR cDCD y DBD. Figura publicada en Transplantation Proceedings. Anexo 6.	137

## Anexos

Anexo 1. Consentimiento familiar para la donación de órganos de donante DCD controlado. ONT España. ....	187
Anexo 2. Consentimiento informado para los receptores de trasplante de donante tras muerte circulatoria controlada tipo III de Maastricht. ....	189
Anexo 3. Criterios de Wisconsin para predecir la muerte circulatoria tras la limitación de tratamiento de soporte vital.....	197
Anexo 4. Artículo original Revista Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología. Publicado en 2012. ....	199
Anexo 5. Artículo publicado en la revista Transplantation Proceedings, Estudio GEODAS 3. Publicado en 2015.....	205
Anexo 6. Artículo publicado en la revista Transplantation Proceedings. Resultados a medio plazo trasplante cDCD y DBD. Publicado en 2016. ....	209

## Resumen

## Resumen

### Introducción:

El trasplante renal (TR) es la mejor opción dentro del modelo integrado de tratamiento renal sustitutivo (TRS). Pese a nuestra alta tasa de donación (40 ppm) y a ser el TRS mayoritario en nuestro país (53%), la desproporción entre la lista de espera y el trasplante efectivo (4.524 vs 2.229 en 2011) nos impulsa a la búsqueda de nuevos modelos de donación. El escenario en 2011 era el de una estabilización de la donación en muerte cerebral (DBD) con cada vez más donantes añosos, de alta comorbilidad y fallecidos por causa cardiovascular (CV) (donantes de criterios expandidos, ECD). La Organización Nacional de Trasplantes (ONT) continuaba con la promoción de la donación de vivo y la donación en asistolia no controlada; este modelo era complejo en organización e infraestructura y por tanto limitado a unos pocos hospitales. Varios países europeos disponen de programas de donación tras parada circulatoria controlada (cDCD). Durante 2011 la ONT desarrolla, en colaboración con las sociedades científicas, un plan institucional para promover la donación en asistolia controlada, es decir el donante tipo 3 de Maastricht que sufre muerte circulatoria en el entorno hospitalario. Nuestro hospital comienza con el primer plan cDCD estructurado en enero de 2012. Esta tesis describe y analiza dicha experiencia en el marco de referencia nacional.

### Objetivos:

Describir los modelos y la estrategia de creación e implantación de un programa de trasplante renal de donante cDCD y sus resultados a corto plazo en el marco de la estrategia global de la ONT. Analizar y describir las características y los resultados del TR de órganos procedentes de cDCD comparados con DBD en un centro que implanta el programa. Analizar el impacto en el programa local de donación y TR. Describir las características y los resultados de este tipo de TR en un grupo multicéntrico nacional (GEODAS 3-SENTRA). Explorar los factores de riesgo asociados a los resultados clínicos: fallo primario (PGF), función retrasada (DGF), y supervivencia de injerto y paciente. Nuestro fin último es contribuir con

## RESUMEN

la difusión de la experiencia propia y del GEODAS 3-SENTRA a fomentar los programas cDCD en España.

### Hipótesis:

El desarrollo e implantación de un programa de trasplante renal de donante tras muerte circulatoria controlada (cDCD) permitirá aumentar el número de trasplantes, con unos resultados similares a los de muerte encefálica y así facilitar el acceso a un trasplante renal de calidad para los pacientes con ERC.

### Métodos:

La presente tesis consta de tres bloques. El primero es la revisión bibliográfica y la descripción del proceso de implantación del modelo cDCD en nuestro hospital, el segundo es un estudio prospectivo unicéntrico para describir características y resultados de los TR de cDCD comparados con los DBD (bloque HUPHM) y por último el estudio prospectivo multicéntrico en 18 hospitales españoles con programa cDCD y 5 años de seguimiento (bloque GEODAS 3).

Para los dos últimos bloques utilizamos dos bases de datos diferentes diseñadas en formato Access ® (BD) . El estudio HUPHM dispone de más variables y detalle en el seguimiento. Se centra fundamentalmente en la comparación con resultados de DBD. En ambos casos se incluyen todos los pacientes que reciben un TR en el periodo de estudio y cumplen las definiciones de cDCD o DBD; solo se excluyen los trasplantes multiorganicos.

El proyecto GEODAS 3 es un estudio multicéntrico (18 centros) prospectivo, observacional con inclusión sistemática de todos TR de cDCD en las unidades participantes, con protocolos locales de extracción e inmunosupresión (IS). Esta auspiciado por el grupo de trabajo de trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y se incluye en las líneas de proyecto de la REDInREN ISCIII 016/009.

Se utiliza una BD compartida en todos los centros, que se depura periódicamente con rutinas lógicas los rangos, características de donante, receptor, protocolo de



## RESUMEN

extracción y conservación, pautas de IS y resultados. Los resultados clínicos más relevantes son fallo primario (PGF) definido como injerto que nunca llega a funcionar, función retrasada de injerto (DGF) definida como necesidad de al menos una HD en la primera semana, mejor función renal (eFG) alcanzada a lo largo del primer año y supervivencia paciente con órgano funcionando y de injerto censurada por muerte de paciente. El seguimiento se interrumpe al fallecer el receptor o fracasar el TR ya que no disponemos de datos de seguimiento tras su vuelta a diálisis. Se incluye un análisis global descriptivo y varios sub análisis para los objetivos arriba descritos, utilizando diferentes métodos en función del objetivo específico. Las variables se describen como porcentaje, media y desviación estándar o mediana e intervalo, según su naturaleza. Las comparaciones se realizan con t-student o Chi-cuadrado según el tipo de variables. Para los estudios de inferencia se utilizan modelos de regresión logística por pasos hacia atrás y regresión de cox para los modelos de eventos en el tiempo. El análisis estadístico se realiza con SPSS V 22.0. Se trata de un proyecto colectivo al que me sumo como nefrólogo con contribución parcial a la fase de implantación y diseño; responsable del diseño y análisis de la actividad local y coparticipe del grupo coordinador del proyecto GEODAS.

### Resultados:

En el estudio local HUPHM se incluyen 55 pacientes (53.3 años  $\pm$  12.3; 23.9-72.9), 54.8% varones) que reciben un TR entre 2012 y 2013. 29 de ellos reciben riñones procedentes de cDCD y el resto de DBD. Los donantes DBD eran mas jóvenes (50.2 años  $\pm$  16.4) con menor comorbilidad que los cDCD (52.2 años  $\pm$  10.6). EL tiempo de isquemia fría (CIT) fue parecido en ambos grupos, 8 horas (DE 5 h) para los cDCD y 7.9 horas (DE 5 h) para los receptores DBD. La incidencia de PGF fue similar en ambos grupos. (cDCD 3.4% vs DBD 7.7%). Receptores de cDCD tenían más riesgo de DGF (51.7%). Pese a ello la supervivencia de órgano y paciente fue similar en ambos grupos. Los pacientes con DGF tenían un CIT más prolongado. La creatinina (Cr) más baja alcanzada durante el primer año fue de 1.4 mg/dl (DE 0.6; rango 0.7-4.2) para el total de pacientes, sin diferencias entre ambos grupos, cDCD 1.4 (DE 0.7) vs DBD 1.4 (DE 0.4), p 0.27. El pequeño tamaño muestral y tasa de eventos dificulta los análisis multivariantes por falta de

## RESUMEN

potencia estadística. Sin embargo, al tratarse de un estudio realizado en con el mismo equipo clínico, en un solo hospital y coetáneo, nos permite una comparación perfecta entre los dos tipos de modelos de donación.

En el estudio GEODAS incluimos 335 donantes cDCD (57.2 años) fallecidos mayoritariamente por eventos cardiovasculares (CV), 75.3%. Durante el primer semestre de 2012 los criterios de selección cDCD eran más estrictos, la preservación era más simple (cirugía súper rápida vs canulación con perfusión fría) y la extracción exclusivamente renal. Progresivamente se han expandido los criterios (un caso de 81 años) y se han incorporado otras técnicas de perfusión y de extracción multiorgánica que alcanzan el 24% y 19% respectivamente en 2015. La tasa efectiva de recuperación de órganos fue 82,9% (mayor de la reportada por ONT para DCD no controlada). Se descartaron 25 riñones por diferentes motivos y en todos los casos menos uno las parejas se implantaron con éxito. Un total de 38 se implantaron en hospitales fuera de nuestro grupo, por lo que no disponemos de seguimiento. Incluimos finalmente 566 pacientes receptores (56.4 años, DE 1.9; 68.8% varones). Globalmente considerados eran casos de bajo riesgo inmunológico, ya que para el 92.6% era su primer TR y no había ningún caso hiperinmunizado.

El protocolo no fue unívoco entre los centros, pero la amplia mayoría recibió pauta de inducción (99,2%). La distribución fue con inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos (Timoglobulina 66.8%) y anticuerpo específico de receptor IL-2 (Basiliximab 33.2%). El resto del protocolo incluyó prednisona y micofenolato (mofetil o ácido micofenólico) junto a tacrólimus (83.1%) o inhibidor de mTOR (6.9%). El tiempo de isquemia fría fue 12.5 horas (DE 6.5). La media de *missmatch* HLA fue de 3.9.

La tasa de fallo PGF fue 3% y se asocia fundamentalmente a problemas vasculares o quirúrgicos sin ningún episodio de rechazo hiperagudo. Pese a ello, el riesgo de PGF depende del tiempo de isquemia CIT con un riesgo de 3.7 para los de más de 14 h con un IC al 95% [1.2-11.6]

La tasa de función retrasada (DGF) fue 48.3%. El mejor modelo predictivo de DGF incluye los siguientes elementos: edad del donante OR 1.01 [0.99-1.03] por

## RESUMEN

cada año; CIT>14h OR 1.6 [1.1-2.3]; HD previa OR 2.04 [1.26-3.31] vs diálisis peritoneal. No hemos encontrado que la DGF condicione una peor supervivencia aunque una eFG más baja al año. Este puede ser un factor relevante de supervivencia a más largo plazo. La incidencia de DGF y PGF es similar a lo reportado por grupos de mayor experiencia como la serie británica con 13.000 trasplantes en 15 años, por lo que consideramos que la curva de aprendizaje se ha superado.

La evolución de la creatinina fue: 1º mes, 2.3 mg/dl; 3º mes, 1.81 mg/dl; 1º año, 1.6 mg/dl y en el 2º año, 1.5 mg/dl. Con una creatinina nadir de 1.53 mg/dl (DE 1.53, rango 0.39-8.86)

La supervivencia de injerto censurada por muerte de paciente fue 97,7% al 1er año y 93.7% al 2º. Pese a no disponer de un grupo control directamente incluido en el estudio, podemos encuadrar estos resultados en las referencias del registro español previo con donación DBD.

Al final del seguimiento 22 pacientes habían fallecido con injerto funcional en su mayoría por causa cardiovascular, 71%; respiratoria, 22.7% y otras causas. La probabilidad de supervivencia (Kaplan Meyer) al año fue 94.7% y 94.0% al 1er y 2º año.

### Conclusiones:

Los programas cDCD presentan una complejidad organizativa abordable, con buenos resultados globales y permiten aumentar la tasa de donación sin comprometer la DBD. La tasa de FPI es similar a la del DBD y se debe a problemas vasculares y quirúrgicos. El proceso de isquemia reperusión en cDCD es diferente y condiciona una mayor tasa de DGF que en la DBD. La supervivencia a medio plazo de injerto y paciente es similar en cDCD que en DBD. La DGF depende de la edad del donante, el CIT y el tipo de diálisis previo. De la mano de la puesta en marcha del programa de cDCD se ha rediseñado todo el proceso asistencial de trasplante mejorando el número y calidad de los trasplantes y contribuyendo a la reducción del CIT en todo trasplante (no solo cDCD). El éxito de estos programas depende en gran medida de la integración entre servicios y

## RESUMEN

de alinear los intereses y objetivos bajo un liderazgo común.

## Summary

## Summary

### Introduction:

Kidney transplantation (KT) is the best option within the integrated renal replacement therapy (RRT) model. In spite of our high donation rate (40 ppm) and that KT is the main RRT in our country (53%), the disproportion between the waiting list and the effective transplant (4,524 vs 2,229 in 2011) we need to search for new donation models. The scenario in 2011 was a stabilization of brain death donation (DBD) with increasing elderly donors, high comorbidity and death due to cardiovascular disease (donors of expanded criteria, ECD). The National Transplantation Organization (ONT) continued to promote live donation and transplants with uncontrolled donors after circulatory death (cDCD); this model was complex in organization and infrastructure and therefore limited to a few hospitals. Several European countries have donation programs after controlled cardiac arrest. During 2011 the ONT develops, in collaboration with scientific societies, an institutional plan to promote donation with controlled donors after circulatory death, i.e. Maastricht type 3 suffering death in the hospital environment.

### Objectives:

Describe the models and strategy for creating and implementing a cDCD donor renal transplant program and its short-term results within the overall strategy of the ONT. To analyze and describe the characteristics and results of KT of organs from cDCD compared to DBD in a center that started the program. Analyze the impact of this program on the local donation and transplant program. Describe the characteristics and results of this type of RT in a national multicenter group. To explore risk factors associated with clinical outcomes: primary graft failure (PGF), delayed graft function (DGF), and graft and patient survival. Our objective is to disseminate the results of the multicenter analysis to promote the CDC programs in Spain.

### Hypothesis:

The development and implementation of a kidney transplant program with donors after circulatory death, type III (cDCD), increase the number of transplants, with some results similar to brain death programs and thus facilitate access to a quality kidney transplant for patients with CKD.

### Methods:

This thesis consists of three sections. The first is the bibliographic review and description of the process of implantation of the cDCD model in our hospital, the second is a prospective unicentric study to describe features and results of cDCD KT compared to DBD (HUPHM section) and finally the prospective study Multicenter study in 18 Spanish hospitals with cDCD program and 5 years of follow-up (GEODAS3 section).

For the last two sections we use databases in Access ® (DB). The HUPHM study has more variables and details in the follow-up. It focuses mainly on the comparison with DBD results. In all cases, all patients receiving a KT during the study period and complying with the definitions of cDCD or DBD were included; Only multi organ transplants are excluded.

The GEODAS 3 project is a prospective, observational, multicenter study (18 centers) with systematic inclusion of all renal transplants in the participating hospitals, with local extraction and immunosuppression (IS) protocols. It is sponsored by the transplant working group of the Spanish Society of Nephrology and is included in the project lines of REDINREN ISCIII 016/009.

A shared DB is used in all centers, which is periodically debugged with logical routines, and ranges; describes characteristics of donors, recipients with protocol of extraction and conservation, immunosuppression protocols and results. The most relevant clinical results are PGF, defined as a graft that never works after the surgery, delayed graft function (DGF) defines as the need of at least one hemodialysis session in the first week after the transplant surgery; best estimated glomerular filtration (eGF) and graft and patient survival with

## Summary

functioning organ in the first year after the transplantation, censored for the patient death. The follow-up is interrupted when the recipient dies or when the grafts do not work anymore since there is no follow-up data after his return to dialysis. A comprehensive descriptive analysis and several sub-analyses are included for the objectives, using different methods depending on the specific objective. The variables are described as percentage, media and standard deviation of the median and interval, according to their nature. Comparisons are made with t-student, or Chi-square according to the type of variables. For inference analysis, logistic regression models are used for stepwise regression and cox regression for the models of events over time. The statistical analysis is performed with SPSS v. 22.0.

This is a collective project to which I join as a nephrologist with partial contribution to the implant phase and design, responsible for the design and analysis of the local activity and co-participant of the coordinating group of the GEODAS project.

## Results:

The HUPHM local study includes 55 patients (53.3 años  $\pm$  12.3; 23.9-72.9) who receive a KT between 2012 and 2013. 29 of them receive kidneys from cDCD and the rest from DBD donors. DBD donors were younger (50.2 years  $\pm$  16.4) with less comorbidity than the DCDs (52.2 years  $\pm$  10.6). CIT was similar in both groups, 8 hours (SD 5) for cDCD recipients and 7.9 hours (SD 5) for DBD recipients. The incidence of PGF was similar in both groups. (cDCD 3.4% vs. DBD 7.7%). cDCD recipients were at higher risk of DGF (51.7%). However, organ and patient survival was similar in both groups. Patients with DGF had a longer CIT. The lowest creatinine (Cr) achieved during the first year was 1.4 mg/dl (SD 0.6, range 0.7-4.2) for the total number of patients, with no difference between the two groups, cDCD 1.4 (SD 0.7) vs DBD 1.4 (SD 0.4), p 0.27. The small sample size and event rate hinders the multivariate analysis due to lack of statistical power. However, being a study carried out with the same clinical team, in a single hospital and contemporary, allows a perfect comparison between the two types of donation models.



## Summary

In the GEODAS study we included 335 cDCD donors (57.2 years) who died mainly from cardiovascular events (75.3%). During the first semester of 2012 the cDCD selection criteria were stricter, preservation was simpler (super-fast laparotomy vs. cold perfusion with cannulation) and exclusively renal extraction. The criteria have been progressively expanded (81-year old case) and other techniques of perfusion and multi-organ extraction have been incorporated, reaching 24% and 19%, respectively, in 2015. The effective organ recovery rate was 82.9% (Higher than that reported by ONT for uncontrolled DCD). Twenty-five kidneys were discarded for different reasons and in all but one case the couples were successfully implanted. A total of 38 were implanted in hospitals outside our group, so we do not have follow-up. We finally included 566 recipient patients (56.4 years, SD 1.9; 68.8% of males). Globally considered cases of low immunological risk, since for the 92.6% was his first RT and there were no cases hyper immunized.

The protocol was not univocal between the centers, but the vast majority received induction according to guidelines (99.2%). The distribution was murine anti-thymocyte globulin (Thymoglobulin 66.8%) and Il-2 receptor specific antibody (Basiliximab 33.2%). The remainder of the protocol included prednisone and mycophenolate (mofetil or mycophenolic acid) along with tacrolimus (83.1%) or mTOR inhibitor (6.9%). The cold ischemia time was 12.5 (SD 6.5) h. The mean HLA mismatch was 3.9.

The rate of PGF failure was 3% and is mainly associated with vascular or surgical problems without any episode of hyperacute rejection. In spite of this, the risk of PGF depends on the CIT ischemia time with a risk of 3.7 for those over 14 h with a 95% CI [1.2-11.6]

The delayed function rate (DGF) was 48.3%. The best predictive model of DGF includes the following elements: donor age OR 1.01 [0.99-1.03] for each year; CIT> 14h OR 1.6 [1.1-2.3]; HD prior to OR 2.04 [1.26-3.31] vs peritoneal dialysis. We have not found that DGF conditions worse survival although a lower eGF in the first year. This may be a relevant longer-term survival factor. The incidence of DGF and PGF is similar to that reported by more experienced groups such as

## Summary

the British series with 13,000 transplants in 15 years, so we consider that the learning curve has been exceeded.

The evolution of creatinine was: 1st month, 2.3 mg/dl; 3rd month, 1.81 mg/dl; 1st year, 1.6 mg/dl and in the 2nd year, 1.5 mg/dl. With a nadir creatinine of 1.53 mg/dl (SD 1.53, range 0.39-8.86)

Survival of graft censored for patient death was 97.7% in the 1st year and 93.7% in the 2nd year. In spite of not having a control group directly included in the study, we can frame these results in the references of the previous Spanish registry with DBD donation.

At the end of the follow-up, 22 patients had died with a functioning graft, mostly cardiovascular, 71%; Respiratory, 22.7% and other causes. The probability of survival (Kaplan Meyer) per year was 94.7% and 94.0% in the 1st and 2nd year.

## Conclusions:

The CDD programs have an approachable organizational complexity, with good overall results and increase the donation rate without compromising DBD program. The rate of PGF is similar to that of DBD and is due to vascular and surgical problems. The process of ischemia reperfusion in cDCD is different and conditions a higher rate of DGF than in DBD. The medium-term survival of graft and patient is similar in cDCD than in DBD. The DGF depends on the age of the donor, the CIT and the type of previous dialysis. With the implementation of the cDCD program, the entire transplant care process has been redesigned, improving the number and quality of the transplants and contributing to the reduction of the CIT in all transplants (not only cDCD). The success of these programs depends to a great extent of the integration between services and to align the interests and objectives under a common leadership.

## Introducción

## 1 Introducción

### 1.1 Generalidades del trasplante renal

El trasplante renal (TR) es la mejor opción de tratamiento en la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA), siempre que no presente una morbilidad asociada y siga adecuadamente el tratamiento inmunosupresor<sup>1</sup>. Es la mejor alternativa en cuanto a resultados y coste-beneficio para mejorar la calidad de vida y disminuir la mortalidad en los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada comparado con los pacientes en lista de espera tanto en pre-diálisis como en diálisis peritoneal y hemodiálisis<sup>2,3</sup> (Figura 1). Los resultados en cuanto a calidad de vida y supervivencia tanto del injerto como del receptor dependen del tipo de trasplante renal.

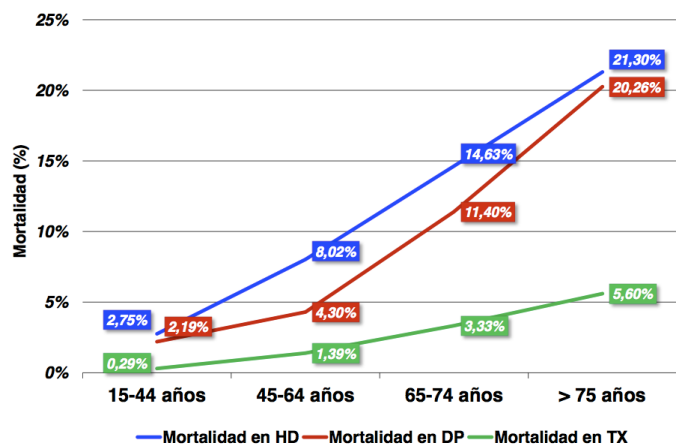


Figura 1. Mortalidad por edad y tratamiento. Informe de diálisis y trasplante 2011. Registro renal ONT-SEN-REER 2012.

## INTRODUCCIÓN

Todo esto es posible con un seguimiento adecuado de los receptores debido a los riesgos del tratamiento inmunosupresor que precisan, siendo más susceptibles a infecciones, patología tumoral, enfermedad cardiovascular (ECV).

### 1.2 Coste-utilidad del trasplante renal:

A nivel mundial el trasplante renal se considera el tratamiento más costo-eficiente a largo plazo de la enfermedad renal crónica avanzada en estadios terminales.

Laupacis y colaboradores han demostrado que el trasplante renal mejora la calidad de vida de los pacientes en diálisis, incluso si se incluyen los pacientes con fallo del injerto o si los pacientes fueron diabéticos, mayores de 60 años o si hubieran recibido un trasplante de cadáver. Este aumento de la calidad de vida y mejor coste efectividad se ha visto estable después de los dos años del trasplante. Esta mejoría de la calidad de vida se ha visto en todos los aspectos, físicos, emocionales y sociales. Además, observaron que el coste del trasplante en el primer año era similar al coste de recibir hemodiálisis, pero fue mucho menor durante el segundo año después del trasplante <sup>4</sup>.

En España, igual que en otros países el trasplante renal ha demostrado tener un mejor coste-efectividad en comparación con la hemodiálisis y diálisis peritoneal. El coste promedio anual de un paciente en hemodiálisis es de 46659.83 euros, el de la diálisis peritoneal 32432.07 euros y del trasplante renal 47136.33 euros en el primer año (tomando en cuenta complicaciones, reingresos y medicación) y de alrededor de 6477.23 euros al año desde el segundo año, todos estos son datos aproximados y pueden variar cada año <sup>5</sup>.

### 1.3 Impacto del trasplante renal en la supervivencia del enfermo renal.

No solo se ha constatado que el trasplante renal es más coste-efectivo que la diálisis, o que los pacientes que reciben este tratamiento tienen mejor calidad de vida. Ya a finales del siglo XX quedó demostrado, de forma indiscutible, que la supervivencia del paciente trasplantado era mayor que la del paciente que permanecía en diálisis<sup>6</sup>.

En diversos estudios se había comparado la tasa de fallecimiento de pacientes en diálisis frente a la de trasplantados pero en ellos se presentaba un sesgo de selección importante, desde el momento en que los pacientes no candidatos a entrar en lista de espera tenían una mayor morbilidad (de ahí que no fueran candidatos) y, por tanto una mayor mortalidad <sup>7,8</sup>.

Wolfe y sus colaboradores en su trabajo publicado en 1999, se plantearon como objetivo comparar la mortalidad de pacientes en diálisis no candidatos a lista de espera de trasplante, pacientes en lista de espera de trasplante renal y pacientes en lista de espera que se trasplantaron. Para alcanzar su objetivo, los autores utilizaron la base de datos de enfermedad renal de Estados Unidos (United States Renal Data System, USDRS), incluyeron 228552 pacientes en diálisis en el estudio entre 1991 y 1997. De estos, 46164 entraron en lista de espera y, de estos últimos, se trasplantaron 23275 (de donante fallecido) <sup>9</sup>.

Midieron la tasa de mortalidad en los tres grupos por cada 100 pacientes y año y observaron que era del 16.1 en los pacientes en diálisis no candidatos a lista de espera, 6.3 en los pacientes en lista de espera y 3.8 en los pacientes que se trasplantaron. La menor mortalidad de los dos últimos frente a los primeros

## INTRODUCCIÓN

se explica en gran parte por la preselección de pacientes más sanos en la lista de espera. Sin embargo, al comparar el riesgo de mortalidad entre los pacientes en lista que se trasplantaron y los que no se trasplantaron, se observó que el riesgo de mortalidad del trasplantado era 2.8 veces mayor durante las primeras dos semanas de pos trasplante. Este riesgo no se igualaba hasta los 244 días, pero, a partir de este momento, el riesgo era cada vez menor y, en el medio plazo, suponía un 68% inferior al de aquellos pacientes en lista de espera que no se trasplantaron. Este comportamiento se constató también para los receptores más añosos de la muestra (60-70 años) y para pacientes diabéticos, entre otros. Los autores del estudio concluyeron entonces que a pesar de un riesgo mayor de mortalidad inicial de los pacientes trasplantados, en relación con la intervención quirúrgica y la utilización de mayores dosis iniciales de inmunosupresión, el beneficio a largo plazo era superior al de permanecer en diálisis ya desde el primer año <sup>9</sup>.

Quedaba pendiente de responder la cuestión de si el tiempo en diálisis a la espera del trasplante podía tener un impacto negativo en la supervivencia del paciente e injertos trasplantados.

Cosío *et al* habían constatado, en una serie de 523 pacientes en un único centro, que largos periodos en lista de espera de trasplante renal se asociaban con un aumento de la mortalidad pos trasplante <sup>10</sup>. Por otro lado estaba bien documentado que la hemodiálisis, a largo plazo, provocaba un aumento en la concentración de sustancias pro inflamatorias en el organismo, que conferían un aumento en el riesgo cardiovascular de estos pacientes.

## INTRODUCCIÓN

En el año 2000, Meier Kriesche y su equipo se plantearon evaluar el impacto del tiempo en lista de espera en la supervivencia de paciente e injerto (censurado por fallecimiento con injerto funcionante). Para ello utilizaron de nuevo los datos del USDRS y analizaron, hasta 1998, la supervivencia de injerto y de paciente en receptores de un primer trasplante recibido entre 1988 y 1997<sup>11,12</sup>. La supervivencia se correlacionó con el tiempo que habían estado todos ellos en lista de espera. Los autores observaron que, a medida que aumentaba el tiempo hasta el trasplante, crecía de forma significativa el riesgo de fallecimiento y de pérdida del injerto. Este riesgo, observado a partir del sexto mes en diálisis, se objetivó de manera independiente al ajustar por edad, causa de insuficiencia renal o tiempo de isquemia fría del injerto. El impacto negativo del tiempo en lista de espera en diálisis se observó además al ser analizado en los receptores en función de la procedencia del injerto (donante vivo y donante fallecido).

### 1.4 La lista de espera para trasplante.

La insuficiencia renal crónica tiene una elevada prevalencia a nivel mundial. Diferentes estudios epidemiológicos muestran que, en los últimos 20 años, el número de pacientes que precisan tratamiento sustitutivo de la función renal ha aumentado; en parte al envejecimiento de la población y en parte al incremento en la prevalencia de enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2, la HTA, la arteriosclerosis y la obesidad<sup>13-16</sup>.

En estos años se han modificado los criterios de acceso a las diferentes técnicas de sustitución renal, tanto a las diferentes formas de diálisis como al trasplante renal, permitiendo acceder a las mismas a pacientes cada vez más



## INTRODUCCIÓN

añosos y con diferentes grados de comorbilidad añadida a la IRC <sup>3</sup>. Esta información se detalla en el informe anual del Registro español de enfermos renales (a cargo de la Organización Nacional de Trasplante en colaboración con la Sociedad Española de Nefrología) en los que se describe una incidencia de pacientes con IRC terminal en torno a 120 pacientes por millón de población (pmp) y una prevalencia que ronda los 1000 pmp, de los que el 51% están trasplantados <sup>17</sup>.

Por otro lado, según datos de la Organización Nacional de Trasplantes, el 20% de los pacientes en diálisis son candidatos a lista de espera renal. Hablaríamos entonces de una prevalencia de enfermos en lista de espera para trasplante renal de 96 pmp, que en cifras absolutas supone alrededor de 4300 pacientes. Tomando como referencia el año 2011, se realizaron en España 2498 trasplantes, quedando a final de año alrededor de 2000 pacientes en lista de espera al final de año <sup>18</sup>.

El trasplante renal es la mejor opción de tratamiento en la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). En caso de ser un trasplante con buen funcionamiento es la mejor alternativa en cuanto a resultados y coste beneficio para mejorar la calidad de vida y disminuir la mortalidad en los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada comparado con los pacientes en lista de espera tanto en pre diálisis como en diálisis (diálisis peritoneal y hemodiálisis) <sup>2,19</sup>. Todo esto es posible con un seguimiento adecuado de los receptores debido a los riesgos del tratamiento inmunosupresor que precisan, siendo más susceptibles a infecciones, patología tumoral, enfermedad cardiovascular (ECV)

### 1.5 Impacto en la calidad del vida y supervivencia tras el trasplante renal

Un trasplante renal exitoso conlleva un incremento significativo de la calidad de vida del paciente como se ha podido observar en un estudio de 232 pacientes con ERCA, donde se la calidad de vida por 3 métodos, cuestionarios de la OMS, cuestionarios EQ5D y cuestionarios de escala analógica visual. El cuestionario de la OMS sobre calidad de vida mostró una mejoría importante en cuanto a salud física, salud psicológica, salud social y en cuanto al entorno ( $p < 0.001$ )<sup>1</sup>. El cuestionario eQ5D de calidad de vida mejoró tras el trasplante en cuanto a auto-movilidad, autocuidado, dolor, estrés, ansiedad y depresión; la puntuación media del cuestionario de escala analógica visual antes del trasplante fue de 40.98 y se elevó a 83.1 después del trasplante ( $p < .001$ ). Todo esto confirma que el trasplante renal es el tratamiento de elección en pacientes con ERCA<sup>1</sup>.

En cuanto a la supervivencia las tasas de mortalidad han mejorado tanto para los receptores de un trasplante renal como para los pacientes en lista de espera de espera de trasplante. La mortalidad cardiovascular ha mejorado en ambos grupos debido a los avances en trasplante, diálisis y cuidados médicos generales<sup>20</sup>. En un estudio de 3067 pacientes de la "Canadian Organ Replacement Register (CORR) analizó a todos los pacientes que se re-trasplantaron entre 1981-1998; usando una regresión de COX, se determinó que incluso un retrasplante esta asociado a una reducción significativa de la las tasas de mortalidad de hasta un 5% en comparación a permanecer en diálisis ( $HR=0.50$ ;  $p<0.0001$ )<sup>21</sup>.

## INTRODUCCIÓN

### 1.6 Trasplante renal en España: situación antes del inicio del programa de donación cDCD (fin de 2011), problemas y probables soluciones.

Durante el año 2011 se habían realizado en España 2498 trasplantes renales; 2951 riñones extraídos, 2200 implantados y 751 desechados.

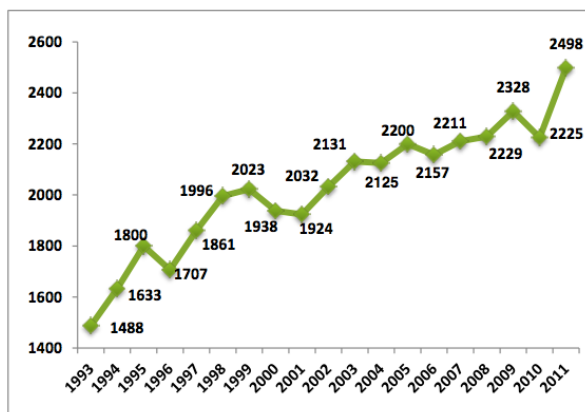


Figura 2. Actividad del trasplante renal 1993-2011. Memoria trasplante renal ONT 2011.

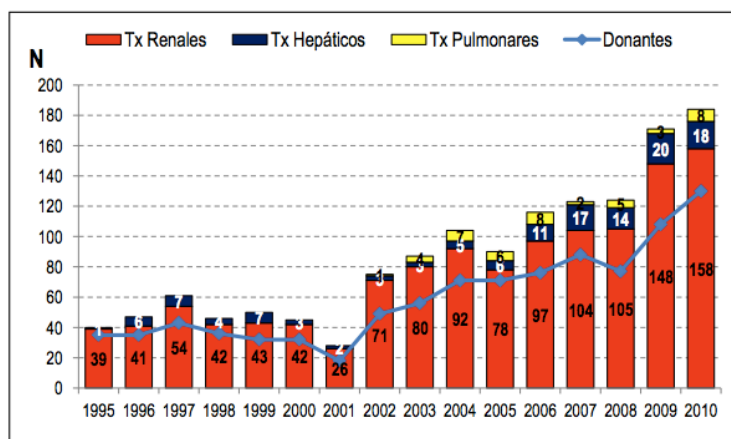
Con una tasa de trasplante renal de cadáver por millón de población que se sitúa en 48,3, colocando a España entre los países con una mayor tasa de trasplantes.

Trasplantes renales en España. 2001-2011											
Año	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Total Tx	1924	2032	2131	2125	2200	2157	2211	2229	2328	2225	2498
Don. Vivo	31	34	60	61	87	102	137	156	235	240	312
Don. Cadáver	1893	1998	2071	2064	2113	2055	2074	2073	2093	1985	2186
Bloques	5	8	13	8	3	5	5	4	11	3	7
Birenales	24	33	25	31	17	31	23	19	10	22	22
Infantiles	60	66	68	68	72	58	72	62	62	58	63

Tabla 1. Tipos de trasplante renal en España durante 2001-2011. Memoria Trasplante Renal ONT 2011.

## INTRODUCCIÓN

Hasta 2011, la mayoría de los trasplantes renales realizados en España, provienen de donante cadáver. Lo más habitual es el donante en muerte encefálica y una minoría de proceden de la parada cardiaca no controlada (Maastrich tipo II) <sup>22</sup>. La reducción de donantes potenciales de muerte encefálica ha hecho que se potencie la donación en muerte cardiaca no controlada, que pasa de 26 a 158 en 10 años (Figura 3). Simultáneamente se potencia el trasplante de vivo<sup>23</sup>.



*Figura 3. Número de donantes en asistolia y de trasplante renal, hepáticos y pulmonares efectuados, de donantes DCD en España. Donación Asistolia en España: Situación y Recomendaciones.*

Debido al aumento de la edad de los donantes y con el propósito de aprovechar al máximo los injertos procedentes de donantes de edad avanzada, desde 1997 se realizan trasplantes birrenales en un mismo receptor también de edad avanzada, cuando el porcentaje de glomeruloesclerosis o la edad del donante lo permiten, con resultados satisfactorios<sup>22</sup>.

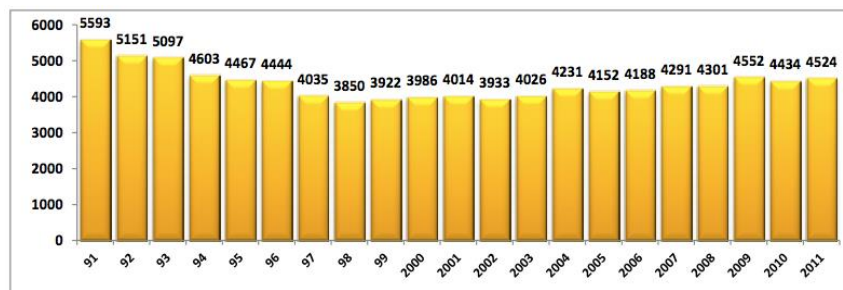
## INTRODUCCIÓN

Durante el año 2011 se registran 117 donantes en asistolia, casi en su totalidad DCD no controlado, a partir de los que se generaron 232 riñones, que suponen el 7,6% del total de los riñones generados en ese año. De estos 232 riñones, 91 (39%) fueron desechados para trasplante y 141 fueron implantados<sup>17</sup>.

CCAADON	Total Donantes	EXTRAIDOS	No TX	Implantados	Tx en la CA	Tx en otra CA	Recibe de Otra CA	Total TX
PAÍS VASCO	1	2	1	1	1			1
CATALUÑA	16	30	12	18	18		6	24
C. VALENCIANA	19	38	16	22	15	7		15
MURCIA							1	1
MADRID	67	134	56	78	78			77
ANDALUCÍA	14	28	6	22	22			22
Total general	117	232	91	141	134	7	7	140

*Figura 4. Trasplante DCD, prácticamente la mayoría son no controlados, en España por comunidades autónomas durante el año 2011.*

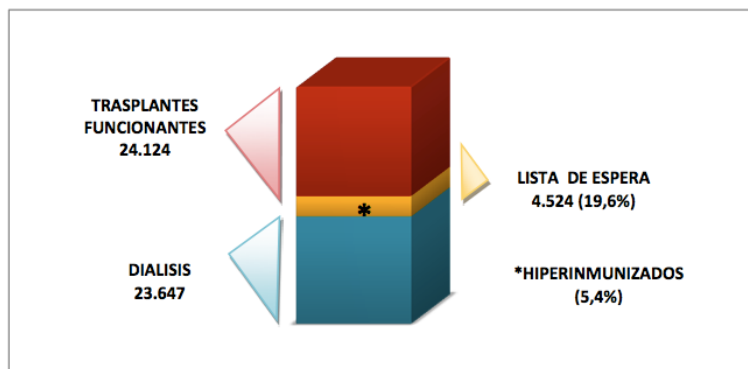
Durante los últimos años la lista de espera renal se ha mantenido bastante estable tras el discreto y paulatino incremento que se produjo durante la primera década del siglo actual<sup>22</sup>.



## INTRODUCCIÓN

*Figura 5. Número de pacientes en lista de espera de trasplante renal en España de 1991 a 2011. Memoria de Trasplante Renal ONT 2011.*

En España más de 55000 pacientes han sido trasplantados desde que se inició la diálisis en 1965. La cifra de pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis se sitúa en torno a 27000 y más de 28000 pacientes tiene un trasplante renal funcionante<sup>23</sup>.



*Figura 6. Tratamiento sustitutivo de la enfermedad renal crónica avanzada en España. Memoria de Trasplante Renal ONT 2011.*

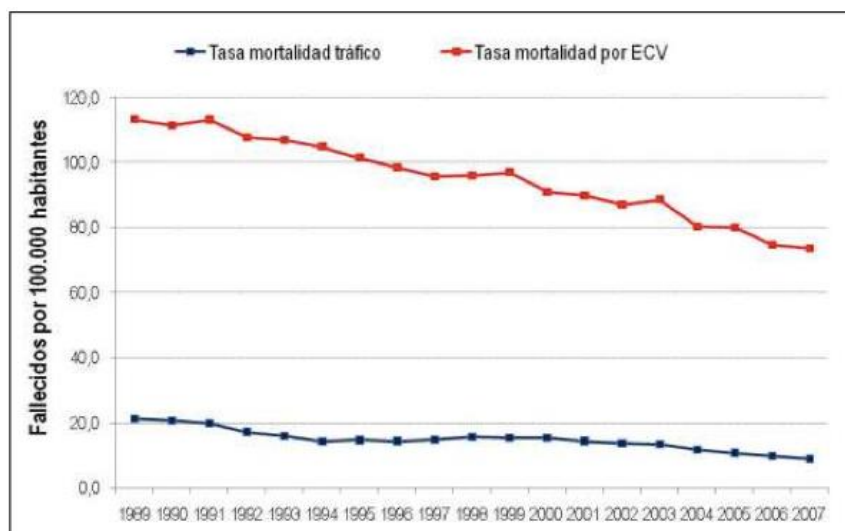
### 1.6.1 Descenso en el potencial de donación en muerte encefálica

La mortalidad relevante para la donación de órganos, entendiendo como tal la mortalidad por tráfico y por enfermedad cerebrovascular, ha sufrido un descenso ostensible a lo largo de los años en España. Además, se han producido cambios notables en la atención al paciente neurocrítico en nuestro país, con una realización creciente de craniectomías descompresivas, tanto en patología traumática como no traumática. Estos dos fenómenos están determinando un descenso paulatino en el potencial de donación en muerte encefálica. Según

## INTRODUCCIÓN

datos procedentes de nuestro Programa de Garantía de Calidad en el Proceso de la Donación, si en el año 2001 se estimaba que 62.5 pacientes pmp fallecían en situación de muerte encefálica, en el año 2009 esa tasa se encontraba en 53.5 pmp. Más aún, el perfil del potencial donante en muerte encefálica también se está modificando. En 1999, la mediana de edad de las personas fallecidas en muerte encefálica era de 52 vs. 59 años en el 2009. Esto significa, que en ese último año el 50% de los potenciales donantes de órganos tenía una edad  $\geq 60$  años. Del mismo modo, si en 1999 el 50% de los donantes fallecieron por enfermedad cerebrovascular y el 22% por un accidente de tráfico, los porcentajes correspondientes en el año 2009 fueron de 65% y 8%, respectivamente. Justo es reconocer que la efectividad de nuestro sistema ha logrado mantenerse o incluso mejorar a pesar de los cambios acontecidos, que en nada favorecen a la donación en muerte encefálica. Esta mejora se sustenta en gran parte en la expansión paulatina de los criterios clínicos para la donación aceptados por nuestra red de profesionales de la donación y el trasplante, como se pone de manifiesto por el progresivo incremento en el número de donantes de edad avanzada. En el año 2011, más del 50% de nuestros donantes tenía una edad  $\geq 60$  años, algo no descrito en ningún otro país del mundo<sup>24</sup>.

En el contexto antes descrito, la necesidad de desarrollar fuentes alternativas a la donación de órganos de personas en muerte encefálica resulta evidente. En concreto, la donación DCD, en creciente expansión en diversos países de nuestro entorno y en España, se vislumbra como una estrategia imprescindible a la hora de asegurar la disponibilidad de órganos para trasplante.



*Figura 7. Tasas de mortalidad por tráfico y enfermedad cerebrovascular en España. Años 1989 a 2007. Donación en Asistolia en España: Situación actual y recomendaciones. Memoria Trasplante Renal ONT 2014.*

### 1.7 Plan para aumentar el número de donantes

Dentro de las alternativas para aumentar la tasa de donación efectiva y el número de trasplantes y así disminuir el número de receptores en lista de espera para trasplante renal destacan:

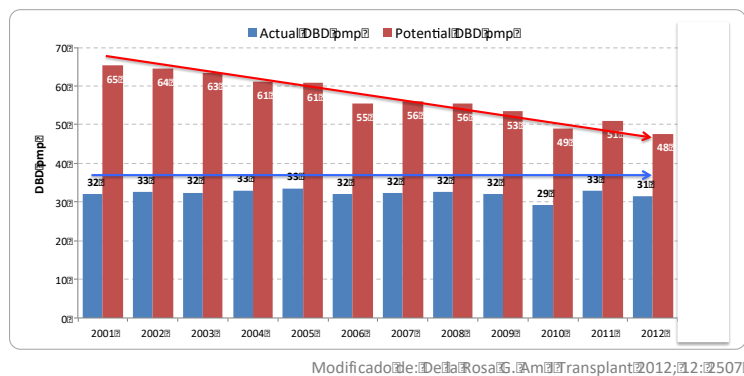
- **Detección de donantes potenciales y reducción de las negativas familiares.**

La ONT, en colaboración con los servicios de cuidados críticos, ha desarrollado distintas estrategias para incrementar la detección de donantes potenciales. Simultáneamente, se ha trabajado en cursos de formación



## INTRODUCCIÓN

específicos para reducir la tasa de negativas en los familiares y allegados del donante. Gracias a ello se ha conseguido mantener estable la tasa de donación pese a reducirse la tasa en muerte encefálica, como se recoge en el informe anual, de donde procede la Figura 8 <sup>25</sup>.



*Figura 8. Evaluación anual de la tasa de muerte encefálica registrada (donante potencial) y la tasa de donación efectiva.*

- **Expansión de los criterios de utilización de donantes de muerte encefálica.**

En un estudio donde se analizaron 282 receptores de donantes de muerte encefálica con criterios expandidos (mayores de 65 años), se observó una supervivencia del paciente de 89%, 85% y 74% a 1, 3 y 6 años pos trasplante, asumiendo que estos pacientes hubieran permanecido en diálisis tendrían una supervivencia estimada de 93%, 83% y 62% a 1, 3 y 6 años. Debido al aumento de la longevidad en España, como en el resto de los países europeos, ha habido un aumento en la población de adultos mayores y por lo tanto el número de donantes mayores de 65 años. Es cierto que los pacientes trasplantados con riñones de donantes mayores de 65 años tienen una mayor comorbilidad que el

## INTRODUCCIÓN

resto de los pacientes trasplantados, pero aún así estos pacientes tienen una mejor supervivencia con este trasplante que estando en diálisis. Estos donantes son un recurso válido para poder afrontar el aumento de las listas de espera de trasplante renal<sup>26</sup>. Debemos destacar la serie de la UNOS publicada por Alexander y cols. que analiza la evolución de 30000 trasplantes renales, de los cuales 713 son de donantes mayores de 60 años. En este estudio se aprecia que, conforme aumenta la edad del donante, empeora la supervivencia del injerto durante el primer y el segundo año de evolución. Sin embargo, en el peor de los casos, la supervivencia de los injertos de donantes mayores de 55 años alcanza el 65% a los dos años, unos 15 puntos por debajo de la que tienen los trasplantes con donantes de edades entre 15 y 45 años <sup>27</sup>.

- **La utilización de donantes DCD, tras muerte circulatoria.**

Una buena alternativa tanto si son DCD de muerte controlada o no, permitiendo recuperar injertos de donantes que no cumplen los criterios de muerte encefálica, con resultados al menos similares, aunque con mayor retraso en la función del injerto y pauta de inmunosupresión distinta, se exponen más adelante todas sus características <sup>28-30</sup>.

- **Potenciar el trasplante de donante vivo: Trasplante directo compatible, trasplante directo incompatible y trasplante cruzado.**

El primer trasplante de donante vivo se realizó en diciembre de 1954 entre dos hermanos gemelos en la ciudad de Boston, E.E.U.U<sup>31</sup>. Con el descubrimiento del sistema HLA, los primeros inmunosupresores y el inicio de los programas de trasplante de muerte encefálica se abandonó de manera

## INTRODUCCIÓN

temporal el trasplante renal de donante vivo ante el rechazo a realizar una nefrectomía a una persona sana<sup>32-34</sup>.

Sin embargo, en la década de los 80s y 90s, la necesidad de donantes ante una lista de espera en aumento llevó a las unidades de trasplantes a retomar la donación de vivo. Este trasplante se impulsó con más intensidad en Norteamérica y en países del centro-norte de Europa. En países de otras latitudes como es el caso de España el retraso en la implementación de este programa de trasplante se debió a factores de índole cultural, religioso y socioeconómico<sup>35-38</sup>.

En un corto periodo de tiempo quedó demostrado que el trasplante renal procedente de donante vivo ofrecía mejores resultados en cuanto a supervivencia de injerto y paciente, primero en series de hospitales y posteriormente en grandes registros como el del *Organ Procurement Transplant Network*, que muestra que la supervivencia del injerto renal a 5 años es del 79.7% para los receptores de donante vivo frente al 66.5% para los de donante fallecido y la supervivencia del paciente a 5 años es del 90.1% frente al 81.9%<sup>39</sup>.

Los resultados del registro ERA-EDTA llegan a superar estas cifras con una tasa de supervivencia del paciente a los 5 años de 94.3% en receptores de donante vivo frente a una tasa de 87.1% en los trasplantados de donante fallecido. Se constata de nuevo que la supervivencia del injerto es superior en los injertos procedentes de donante vivo (86.9%) que en los de donante fallecido (77.8%), 5 años después del trasplante. Los datos del Collaborative Transplant Study ofrecen resultados muy similares a los del registro de la ERA-EDTA<sup>40,41</sup>.

### 1.8 Trasplante renal de donante de muerte circulatoria (DCD)

El trasplante renal es el tratamiento de elección para pacientes con enfermedad renal crónica, pero su uso es limitado debido a la escasez de donantes de órganos<sup>9</sup>.

El trasplante renal de donante de muerte circulatoria (abreviatura del término en inglés: DCD *"Donor after Circulatory Death"*), en un inicio llamado donante en asistolia, aparece como una oportunidad para mejorar la relación del trasplante renal y la lista de espera para trasplante que va en aumento; la tasa anual de trasplante renal frente a los pacientes en lista de espera fue de 59.4% en 2013 en España <sup>42</sup>. El primer programa de trasplante DCD no controlado (uDCD) empezó en 1992; estos programas ahora mismo están en marcha en varios hospitales en las principales ciudades de España, alcanzando un 7.88% de todos los trasplantes renal en 2013<sup>17</sup>.

En contraste con la donación tras muerte encefálica (DBD), los órganos procedentes de donantes DCD inevitablemente mantienen un periodo de isquemia caliente que se inicia desde la parada circulatoria hasta la iniciación de la preservación de órganos. Esto causa una lesión renal aguda isquémica la cual resulta en un incremento en la incidencia de retraso de la función del injerto (DGF) y fallo primario del injerto (PGF) al compararlos con los trasplantes procedentes de donantes DBD convencionales. Estas complicaciones tempranas asociadas con el trasplante CDC ha llevado al rechazo de este tipo de riñones por parte de las unidades de trasplante <sup>18</sup>.

## INTRODUCCIÓN

El trasplante DCD controlado (cDCD) predomina en varios países alrededor del mundo, pero en España recién ha empezado a ser una realidad en 2012. De hecho la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) reporta solo 2 trasplantes cDCD controlados en 2010 y 51 en 2013 <sup>22,43</sup>. Se ha lanzado una estrategia para generar guías clínicas, cambios legales para su regulación, entrenamiento médico y programas de educación en las asociaciones de pacientes y población general.

La utilización de órganos procedentes de donantes de muerte cardiovascular ha evolucionado en diferentes formas en cada país. Solo 10 de los 27 países de la Unión Europea al igual que EEUU, Canadá, Australia, Japón y algunos países de Latinoamérica reportan trasplantes DCD. En Europa, los DCD no controlados son más relevantes en España y Francia y los DCD controlados son realizados en los Países Bajos, Bélgica, Reino Unido, Australia, República Checa, Italia, Suiza y Latvia <sup>44,45</sup>.

La OMS ha encomendado a todas las organizaciones de salud a nivel mundial para crear políticas que favorezcan el trasplante DCD para poder incrementar la disponibilidad de órganos debido al siembre aumento de la lista de espera de trasplante renal. En EEUU, más del 10% de los donantes de cadáver vienen de los programas de DCD y en los Países Bajos alcanzan casi el 50% tras la implementación de protocolos a nivel nacional<sup>46</sup>.

El desarrollo de programas DCD pueden llevar a un incremento de un 2.5 a 4 veces más la disponibilidad de injertos y aun nuevo equilibrio entre los trasplantes y las listas de espera<sup>47-49</sup>.

### 1.9 Diferencias en la fisiología del renal en los modelos de donación cDCD y DBD.

La lesión isquémica del injerto renal antes de la implantación se considera como la principal causa del fallo primario y de la función retrasada del injerto (DGF). Se ha presentado evidencia de que los órganos de donantes de muerte cerebral son de calidad marginal en comparación con los donantes vivos. El estudio realizado por van del Eijnden y colaboradores evaluó la función renal y la lesión de los riñones de donantes DCD y DBD utilizando riñones de rata<sup>50</sup>.

Las ratas Fisher F344 se mantuvieron en muerte cerebral durante 4 horas o se sometieron a un paro cardíaco durante 45 min. Ratas vivas sirvieron como controles. Para omitir los efectos adicionales de la isquemia fría, los riñones fueron reperfundidos inmediatamente. La función renal y la lesión se evaluaron mediante la monitorización de la producción de orina, la tasa de filtración glomerular, la reabsorción de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>, el metabolismo de la glucosa y la reabsorción, y liberación de enzimas lisosómicas e intracelulares.

La disfunción renal y la lesión fueron más pronunciadas en los riñones DCD reflejados por una producción de orina muy reducida, metabolismo anaeróbico de la glucosa que resulta en la formación de lactato y liberación luminal significativa de enzimas intracelulares e lisosomales. Los riñones DBD mostraron una mayor producción de orina en la fase previa a la extracción y fueron presentaban una menor reabsorción de K<sup>+</sup> tubular, probablemente como resultado del agotamiento del ATP<sup>50</sup>.

Concluyen que tanto la muerte cerebral como el paro cardíaco tienen efectos deletéreos sobre la fisiología del órgano y el mecanismo de daño

## INTRODUCCIÓN

isquemia-reperfusión. El riñón de donante DCD, por su daño de isquemia caliente era funcionalmente pero que el riñón de donante DBD y el de donante vivo<sup>50</sup>.

En otro estudio más reciente<sup>51</sup>, a través de un modelo animal con cerdos, se estudiaron los cambios hemodinámicos, volumétricos, metabólicos, bioquímicos y endocrinos después de la limitación del esfuerzo terapéutico durante 40 minutos. Se registraron tiempos de paro circulatorio y asistolia eléctrica. Como resultado, Después de la limitación del soporte vital, hubo un inicio rápido de hipoxemia profunda que resultó en hipertensión pulmonar aguda y distensión ventricular derecha. Al mismo tiempo, la hipotensión sistémica progresiva se produjo con una caída en la presión auricular izquierda y un pequeño cambio en el volumen ventricular izquierdo. Los tiempos medios de parada circulatoria y asistolia eléctrica fueron  $8 \pm 1$  y  $16 \pm 2$  minutos, respectivamente. Los cambios hemodinámicos fueron acompañados por una caída rápida en el pH, y el aumento en el lactato sanguíneo, la troponina T y el potasio. Los niveles plasmáticos de noradrenalina y adrenalina subieron rápidamente con aumentos dramáticos de los niveles de los senos coronarios indicativos de la liberación miocárdica. Concluyen que estos hallazgos dan una idea de la naturaleza y el ritmo de los eventos perjudiciales que ocurren en el corazón y en particular el ventrículo derecho durante el WLS y dan una indicación del plazo limitado para la implementación de posibles intervenciones pos-mortem que podrían ser aplicadas para mejorar viabilidad del órganos<sup>51</sup>.

### 1.10 Definición y clasificación de la donación CDC

El primer trasplante de riñón llevado con éxito fue realizado entre gemelos idénticos (donante vivo) en 1954. En esa época tan temprana del trasplante, los órganos de cadáver eran recuperados desde donantes muertos y la muerte estaba definida después del cese de la actividad cardíaca. La donación tras muerte circulatoria reemplazó al trasplante de donante de cadáver una vez que las guías internacionales obtuvieron una definición médica y legal de muerte cerebral. Originalmente llamado donante en “asistolia” o “donante tras muerte cardíaca” el término correcto actualmente es “donación tras muerte circulatoria”. Este término refleja más adecuadamente el fin de la perfusión periférica tras la parada circulatoria <sup>52</sup>.

Los pacientes en una unidad de cuidados críticos con una lesión cerebral irreversible y pronóstico catastrófico, bajo ventilación mecánica y soporte de drogas vaso activas, quienes probablemente no alcancen a tener una muerte cerebral, deberían ser considerados como potenciales donantes CDC después de la decisión de la retirada de la terapia de soporte vital (RTSV)<sup>42,47,53</sup>.

### 1.11 Clasificación

Los donantes CDC han sido clasificados en 4 categorías por primera vez después de una reunión de consenso realizada en Maastricht en 1995, modificada en 5 categorías en 2003, y revisada durante la 6ª conferencia internacional de donación de órganos tras muerte circulatoria, en París, febrero de 2013 (Tabla 2).



## INTRODUCCIÓN

<b>Categoría I</b> <i>No Controlado</i>	Parada cardiocirculatoria no presenciada	Parada repentina e inesperada, no reanimación cardiopulmonar por un equipo médico.
	IA-Dentro de un Centro Hospitalario	Tiempo de isquemia caliente a considerar según recomendaciones nacionales.
	IB-Fuera de un Centro Hospitalario	Con o sin condiciones hospitalarias.
<b>Categoría II</b> <i>No controlado</i>	Parada cardiocirculatoria presenciada	Parada cardíaca irreversible, inesperada y repentina, resucitación no satisfactoria por un equipo médico.
	IIA-Dentro de un Centro Hospitalario	Con o sin condiciones hospitalarias.
	IIB-Fuera de un Centro Hospitalario	
<b>Categoría III</b> <i>Controlado</i>	Se espera una parada cardiocirculatoria	Parada cardiocirculatoria esperada y planificada. Retirada del soporte vital avanzado. Excluida la eutanasia.
<b>Categoría IV</b> <i>No controlado y controlado</i>	Parada cardiocirculatoria en paciente muerte encefálica	Parada cardiocirculatoria repentina o planificada, durante o después del proceso de diagnóstico de muerte encefálica pero antes de la retirada.
<b>Categoría V</b> <i>No controlado</i>	Parada cardiocirculatoria en paciente hospitalizado	Tiempo de isquemia caliente entre la parada cardíaca y la perfusión del órgano es probable que sea mayor que en la categoría 3 o 4 pero menor que en la categoría 1 o 2.

**Tabla 2. Clasificación Europea de Maastricht Modificada de la donación CDC. Clasificación Paris 2013: misma estructura como la clasificación publicada en 1995.**

Los tipo I y II representan a los donantes “no controlados” debido a que la asistencia médica se inicia después de que el paciente ha muerto, por lo tanto, el tiempo de isquemia caliente real es difícil de establecer y por lo general es mayor al tiempo en los tipo III y IV. Los tipos III (muerte tras la retirada de medidas de soporte vital) y IV (parada cardiorrespiratoria después de la muerte encefálica) han sido también denominados como donantes en asistolia controlada. Esta clasificación, aunque ha sido motivo de controversia, sigue siendo ampliamente utilizada <sup>47,48,53</sup>.

### 1.11.1 Criterios de selección de los receptores

La selección de los receptores es inicialmente más conservadora que la del donante de muerte encefálica pero se toman en cuenta las mismas variables clínicas en cuanto a edad, comorbilidad, tiempo en diálisis, número de trasplantes previos, estatus inmunológico, compatibilidad HLA, particularidades anatómicas (vasculares y urológicas).

### 1.11.2 Criterios de selección de los donantes DCD controlados.

La isquemia caliente es un factor que va intrínsecamente ligado al trasplante cDCD, debido a esto y a las complicaciones que conlleva los protocolos médicos están destinados a limitar, tanto como se pueda, los otros factores que condicionen un fallo del injerto.

Los criterios de selección de los donantes varían en cada país, pero en todos los casos son más restrictivos con los cDCD que con los de muerte cerebral. En ambos tipos de donante se tiene en común el excluir donantes con historia de cáncer, infecciones virales, sepsis activa.

## INTRODUCCIÓN

	Edad donante (años)	Función renal	Tiempo de isquemia total	Tiempo desde la LTSV	Isquemia funcional (min)	Otros
Australia	Criterio médico	Criterio médico		<90 min	<60 (PA sistólica <50 mmHg)	
Francia	<60	No FRA			<120 (PA media <45 mmHg)	TIF con máquina de perfusión <18 horas
Países bajos	Criterio médico	Criterio médico	<150 min	<180 min		
España	<65	No ERCA	<120 min		<60 (PAS <60 mmHg) o PAM <50 mmHg)	
Reino Unido	<65	Normal	<180 min	<180 min	<40 (PAS <55 mmHg)	PA alta no controlada

LTSV: Limitación del tratamiento de soporte vital; FRA: Fallo renal agudo; ERCA: Enfermedad renal crónica avanzada; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PAM: presión arterial media; TIF: tiempo de isquemia fría.

**Tabla 3. Criterios de selección de los donantes DCD controlados en las diferentes guías nacionales.**

Las guías francesas recomiendan que el donante debe tener menos de 60 años de edad, basados en la evidencia de que la supervivencia del injerto y la función renal disminuyen a medida que aumenta la edad del donante<sup>54,55</sup>. Los órganos de los donantes añosos tienen menos reserva funcional, tienen más vasculopatía y son más susceptibles a una lesión isquemia/reperfusión y presentan menos capacidad de reparación celular por ello presentan retraso en la función del injerto con más frecuencia<sup>55</sup>. En España los primeros programas que han empezado con trasplantes DBD controlados han fijado una edad de 65 años<sup>43,49</sup>.

Las guías internacionales utilizan diferentes periodos de tiempo y límites. La definición para los periodos está resumida en la Tabla 3. Las guías Británicas y Francesas recomiendan descartar aquellos órganos con un periodo de retirada del soporte vital de más de 180 minutos. Los límites para la isquemia caliente es de un máximo de 120 minutos para los riñones y 90 minutos para los pulmones y 30 minutos para un hígado<sup>56</sup>.

## INTRODUCCIÓN

Los injertos renales deberían ser perfundidos con solución fría convencional o con Recirculación Normo térmica Oxigenada de las siglas en inglés ANOR. La perfusión con ANOR permite una mejor recuperación de la función renal, disminuyendo el efecto del daño endotelial y celular <sup>56</sup>.

Las guías francesas requieren el uso de máquinas de perfusión para la preservación de órganos y una nefrectomía dentro de los 240 minutos de ANOR. Desafortunadamente, no hay estudios concluyentes; incluidas las guías británicas, que recomienden el uso de dispositivos de perfusión. Morfológicamente los órganos tienen que ser apropiados para el trasplante y se puede realizar una biopsia renal para descartar injertos con necrosis cortical o esclerosis.

Los límites para el tiempo de isquemia fría varían entre las diferentes guías, aunque el mantener el límite en menos de 12 horas esta fuertemente asociado con una mejoría de la supervivencia del injerto <sup>54</sup>. El tiempo de isquemia fría es la variable principal modificable para mejorar los resultados con injertos cDCD y debería ser minimizado <sup>56</sup>.

Los protocolos para la extracción de los órganos en el trasplante DCD varía en cada centro y son adaptados a las regulaciones legales de cada país, la estructura de cada hospital o incluso a las preferencias de los familiares. Las principales variaciones son: la elección del uso de canulación vascular ante-mortem y la realización de la canulación en el mismo lugar donde la limitación del esfuerzo terapéutico se lleva acabo. La limitación del esfuerzo terapéutico puede ser iniciada en la UCI o en la sala de quirófano directamente; si este es el

## INTRODUCCIÓN

caso, podemos conseguir algunas ventajas de índole práctico y una disminución del tiempo de isquemia caliente<sup>57</sup>. Después de la limitación del esfuerzo terapéutico, el donante está bajo una monitorización hemodinámica estrecha. La muerte del donante es confirmada tras 5 minutos de parada cardíaca <sup>47,58</sup>.

La técnica de extracción para los órganos del donante es diferente de los cDCD a los DBD en términos de canulación, perfusión y tiempos quirúrgicos. La extracción de los riñones puede ser realizada individualmente o en bloque <sup>57</sup>. En los donantes cDCD, la perfusión fría debería ser iniciada directamente por una canulación aortica después de una laparotomía rápida, además de un enfriamiento local. Si se ha realizado una canulación femoral ante-mortem, la perfusión fría puede empezar inmediatamente después de un periodo de 5 minutos<sup>59</sup>, a través de un catéter de doble balón con triple lumen (AJ6536, Porges ® SA, France). La aorta es ocluida proximalmente y distalmente, permitiendo una irrigación adecuada de ambas arterias renales para poder disminuir el tiempo de isquemia caliente. Es muy importante mantener el tiempo de isquemia caliente por debajo de los 60 minutos para prevenir un daño futuro del injerto <sup>59</sup>.

De acuerdo con las guías británicas de trasplante, un agente fibrinolítico (estreptoquinasa o activador del plasminógeno recombinante) debería ser añadido al líquido de la primera bolsa de líquido de perfusión además de añadir 20000 UI de heparina a las primeras dos bolsas <sup>56</sup>.

Hay alguna evidencia que apoya la laparotomía súper rápida sobre la canulación ante-mortem para los donantes DCD controlados. En un estudio

## INTRODUCCIÓN

retrospectivo en los Países Bajos (n: 63 vs 103) la laparotomía súper rápida fue asociada con una tasa baja de injertos descartados (4.8 vs. 28.2%), un tiempo de isquemia caliente más corto (22 vs. 27 minutos) y una mayor tasa de supervivencia al año (86.2 vs. 76.8%) <sup>60</sup>.

### 1.12 Técnicas de preservación para donantes DCD

Los riñones de donantes DCD están inevitablemente asociados con paradas circulatoria previamente a la preservación en frío y por consiguiente con el daño de la isquemia caliente en los órganos. Para reducir este daño, un rápido enfriamiento de los injertos renales está indicado. En muchos centros la preservación in-situ es el método de elección para los trasplantes uDCD, categorías I y II de Maastricht.

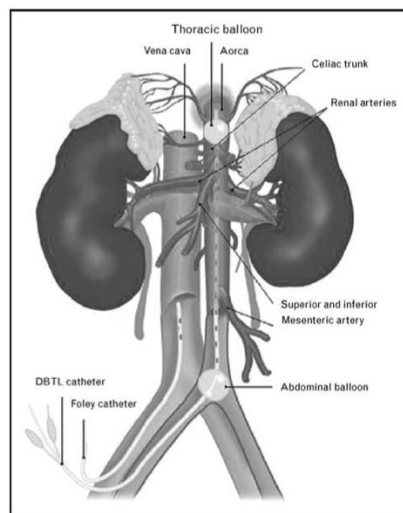
Es una técnica indispensable que puede proporcionar la oportunidad de alcanzar unos requerimientos adecuados tanto legales como logísticos para recuperar órganos sin un tiempo de isquemia caliente excesivo, dependiendo de la legislación de cada país, se puede iniciar previamente al consentimiento para la donación. Se realiza por lo general en la sala de urgencias cuando la reanimación cardiopulmonar no ha sido exitosa <sup>47,53,61,62</sup>.

Las medidas de preservación son iniciadas tras un periodo de 5 min después de dejar de reanimar al posible donante <sup>63</sup>. Esta técnica mínimamente invasiva consiste en la inserción de un catéter de balón doble y triple lumen (BDTL) a través de la arteria femoral hasta la arteria aorta. Después de una inflar parcialmente el balón abdominal el catéter se debe traccionar hacia la bifurcación aórtica para dejar anclado el balón <sup>64</sup>. El balón torácico, el cual es

## INTRODUCCIÓN

posicionado sobre las arterias renales, posteriormente se infla para que el balón torácico ocluya la aorta proximalmente a los riñones. De esta manera se “sella” el tramo necesario para garantizar una perfusión adecuada de las arterias renales y por consiguiente de los órganos a extraer. La tercera luz del catéter es usado para infundir a los órganos con una solución de preservación hipotérmica, irrigando y enfriando los riñones in situ hasta la extracción de los órganos. Un catéter tipo Foley es colocado en la vena femoral para descomprimir.

Para adolescentes se puede utilizar un catéter BDTL de 16 Ch de 25 cm de distancia hasta el balón y con diámetro de insuflación de 40 mm (AJ6516 ®, Porgès, Le Plessis-Robinson, Francia). Para niños entre 5 y 12 años de edad, se puede utilizar un catéter de 12 Ch con una distancia de 15 cm hasta el balón y un diámetro de balón de 30 mm (861.630.12.080, Meddev, Holm, Germany).



**Figura 9. Técnica de preservación in situ. Tras la introducción de un catéter de doble balón y triple luz por vía de arteria femoral, la oclusión de la arteria abdominal, las arterias renales puede ser perfundidas selectivamente, irrigando y enfriando los riñones**

Se conecta al catéter un sistema de perfusión fría con líquido de preservación hasta la realización de la nefrectomía <sup>64</sup>. Para disminuir la posibilidad de oclusión capilar y el daño por isquemia caliente a los órganos se puede administrar heparina y estreptoquinasa al inicio de la infusión después de que el catéter es colocado. Tras 2 horas de iniciar la perfusión in situ, el donante es llevado a la sala de quirófano para la extracción de órganos <sup>65</sup>.

### 1.13 Protocolos de inmunosupresión

No hay datos concluyentes sobre el mejor tratamiento inmunosupresor para los trasplantes renales con donantes DCD controlados (tipos III y IV). Como veremos después, el riesgo de función retrasada del injerto por toxicidad es mayor en los órganos procedentes de cDCD. El daño de isquemia reperfusión en donantes cDCD es superior al del donante DBD, por la isquemia caliente inicial (periodo de parada cardiaca de 5 min sin intervención) <sup>56</sup>.

EL objetivo es conseguir una inmunosupresión potente en la primera fase del trasplante y protegerlo del efecto nefrotóxico de los inmunosupresores . Los injertos que han sufrido el daño de isquemia/reperfusión son mas sensibles a esta toxicidad que puede originar DGF. El retraso en la función del injerto depende no solo de los factores del donante como la obesidad, edad, raza, función renal o situación cardiovascular, pero además de la edad del receptor, el panel reactivo de anticuerpos, el tiempo de isquemia fría y la inmunosupresión.

Durante el periodo inicial del pos-trasplante (5 a 7 días) los inhibidores



## INTRODUCCIÓN

de la calcineurina deberían ser evitados debido a la nefrotoxicidad y la terapia de inducción de anticuerpos debería ser usada para proteger al riñón de un posible rechazo. La Timoglobulina (rATG: rabbit antithymocyte globulin; Thymoglobulin® Genzyme, USA) es un anticuerpo policlonal ampliamente utilizado en las últimas cuatro décadas. La rATG induce una inmunosupresión intensa y prolongada a través de la depleción de los linfocitos T, una apoptosis de los linfocitos B y una regulación a la baja de las células NK y dendríticas; el riesgo de los efectos secundarios deberían ser individualmente evaluados <sup>56,66</sup>.

En un estudio de 170 trasplantes DCD se utilizaron y compararon tres protocolos de inducción diferentes con rATG, Alemtuzumab (Campath® Genzyme Corporation and Bayer Health Care Pharmaceuticals, USA), y Basiliximab (Simulect® Novartis Pharmaceuticals Corporation, USA) con una combinación común de esteroides, micofenolato y el uso retrasado de tacrólimus <sup>66</sup>. Los autores concluyen que el Alemtuzumab presenta un alto riesgo de infección por CMV y ningún beneficio en términos de función retrasada del injerto o supervivencia del injerto. La mayoría de grupos utilizan una base de esteroides y micofenolato, con inducción con r-ATG (Timoglobulina) para situaciones de alto riesgo inmunológico y Basiliximab para los casos de bajo riesgo mantenida durante 4-7 días. Posteriormente se introduce tacrólimus al finalizar la inducción <sup>66,67</sup>.

### 1.14 Legislación en España

Partiendo de la base de que el fundamento ético de la donación es el mismo con independencia del tipo de donante de que se trate, y de que la

## INTRODUCCIÓN

donación de órganos constituye también un beneficio para el donante y es un componente más del tratamiento de calidad al final de la vida, se concluye que el texto del vigente RD 2070/99 de 30 de diciembre, en su Anexo 1, no resulta incompatible con la donación de órganos y tejidos en los supuestos compatibles con la donación tipo I, II, III y IV de Maastricht.

Sin perjuicio de lo anterior, sería deseable que en la adaptación de la legislación española a la Directiva Europea (Directiva 2010/35/EU de 7 de julio de 2010 sobre Normas de Calidad y Seguridad de los Órganos Humanos Destinados al Trasplante) se contemple expresamente la donación tipo III de Maastricht.

### 1.15 Aspectos éticos y legales

La obtención de órganos para trasplante en general y de donantes en asistolia en particular es un imperativo ético, se basa en la solidaridad como valor social, debe ser una rutina en los cuidados y tratamientos al final de la vida, ha de respetar el principio de autonomía del donante y ha de desarrollarse como un proceso en el que se garantice la dignidad en el proceso de morir <sup>68,69</sup>.

La puesta en marcha de un programa de donación tras muerte circulatoria requiere apoyo institucional y un protocolo consensuado, público y revisable, de acuerdo a los estándares de calidad asistencial. La elaboración de dicho protocolo exige un análisis previo de los posibles conflictos éticos relacionados con los objetivos del mismo, los métodos empleados y la actuación de las personas implicadas, así como de la institución sanitaria donde se va a realizar.

## INTRODUCCIÓN

Todos los médicos involucrados en este tipo de trasplantes deberían ser conscientes de los problemas de creencias personales que se involucran en este proceso de donación. La decisión correcta tiene que ser tomada, teniendo en cuenta la decisión y consentimiento del donante (y/o familiares) y del receptor. El diagnóstico de la muerte del donante debería estar de acuerdo a la ley de cada país o región y debería ser aceptada por la sociedad. La dignidad del donante nunca debería ser vulnerada para poder conseguir la donación. El equipo de extracción nunca debe contactar con la familia del potencial donante después de que se tome la decisión de la limitación del esfuerzo terapéutico. Se tiene que declarar o confirmar la muerte del donante antes de la extracción de órganos, y las intervenciones después de la limitación del tratamiento no deberían acelerar el proceso de muerte <sup>70</sup>.

Los potenciales receptores deberían recibir tanto el consentimiento oral y escrito de las características de este tipo de órganos. Este documento debería incluir un análisis del riesgo de permanecer en la lista de espera y el beneficio potencial de recibir un injerto procedente de un donante tras muerte circulatoria <sup>57</sup>.

La ONT ha creado un comité conformado por nefrólogos, intensivistas, cirujanos y coordinadores; de esta manera se han publicado las guías a finales de 2011, que sirven de base como marco regulatorio legal además de ser una referencia para el desarrollo de protocolos y programas de trasplante en todo el país <sup>18</sup>.

### 1.15.1 Consideraciones éticas

#### *1.15.1.1 Aspectos éticos de la donación en asistolia controlada*

De acuerdo al documento de consenso sobre la Donación en Asistolia Controlada de la ONT, el manejo del potencial donante en asistolia controlada debe ser independiente de la posibilidad de donación de los órganos. La decisión sobre la LTSV debe ser independiente, diferenciada y previa a la decisión de donar.

La LTSV se regirá por los principios básicos establecidos en Recomendaciones de tratamiento al final de la vida del paciente crítico, desarrolladas por el Grupo de Bioética de la sociedad científica SEMICYUC.

En línea con lo anterior, la decisión sobre LTSV se toma de manera colegiada y consensuada. Como principio general, el coordinador de trasplante y su equipo no debe participar en la toma de decisión de LTSV. Si pertenece al personal de la unidad de críticos y le corresponde participar en tales sesiones como parte habitual de su trabajo, debe inhibirse en estos casos, tanto en la toma de decisión como en la aplicación de la LTSV y en la certificación de la muerte.

La discusión acerca de LTSV y la administración de cuidados paliativos debe ser igual para los pacientes considerados como potenciales donantes como para los que no lo son.

Todos los pacientes a los que se aplica LTSV y reúnen los criterios de donante potencial, deben tener la oportunidad de donar sus órganos. El proceso de donación forma parte de la planificación de cuidados al final de la vida,

## INTRODUCCIÓN

incrementando la calidad de los mismos.

Para la aplicación de procedimientos técnicos o farmacológicos para mejorar la viabilidad de los órganos durante el proceso, se requiere planificación, información a la familia (con consentimiento específico por escrito) y a los miembros del equipo asistencial.

Se debe contemplar e informar tanto a los familiares como al resto de profesionales implicados de las distintas posibilidades de finalización del proceso, subrayando la posibilidad de que, en algún caso, la donación no pueda llevarse a cabo porque la PCR no tenga lugar en el plazo de tiempo recomendable. Se continuará entonces aplicando los cuidados y las medidas de confort necesarias.

Debe garantizarse la dignidad y el respeto por el cadáver, con los valores personales, culturales y religiosos que tenía la persona en vida.

En el caso de que el procedimiento genere conflictos morales en el personal sanitario implicado en el mismo, se recomienda respetar su derecho a no participar por motivos de conciencia, siempre que el protocolo aprobado pueda llevarse a cabo por otros profesionales.

### ***1.15.1.2 Análisis de los aspectos jurídicos de la donación en asistolia***

Partiendo de la base de que el fundamento ético de la donación es el mismo con independencia del tipo de donante de que se trate, y de que la donación de órganos constituye también un beneficio para el donante y es un componente más del tratamiento de calidad al final de la vida, se concluye que el

## INTRODUCCIÓN

texto del vigente RD 2070/99 de 30 de diciembre, en su Anexo 1, no resulta incompatible con la donación de órganos y tejidos en los supuestos compatibles con la donación tipo I, II, III y IV de Maastricht.

Sin perjuicio de lo anterior, sería deseable que en la adaptación de la legislación española a la Directiva Europea (Directiva 2010/35/EU de 7 de julio de 2010 sobre Normas de Calidad y Seguridad de los Órganos Humanos Destinados al Trasplante) se contemple expresamente la donación tipo III de Maastricht.

### 1.16 Resultados en comparación con el trasplante de donante de cadáver.

Tanto el trasplante como los resultados de la diálisis han mejorado en los últimos años. Además, el trasplante ha demostrado aportar una mayor supervivencia sobre mantener al paciente en diálisis, como lo demuestra un estudio basado en los datos de la “United States Renal Transplant Scientific Registry” y el “United States Renal Data System”, con una muestra de 104.000 pacientes en lista de espera entre 1988 y 1996, de los cuales 73,707 fueron trasplantados; el riesgo relativo (RR) de mortalidad por paciente descendió un 30% para los pacientes trasplantados. (RR=0.70;  $p<0.0001$ ). Disminuyendo las tasas de mortalidad en el total de pacientes y en las diferentes categorías de causas mayores de muerte en los paciente trasplantados<sup>20</sup>.

El trasplante renal es el tratamiento que ofrece mejores resultados en cuanto a calidad de vida y a supervivencia para un enfermo con insuficiencia renal crónica terminal, siempre que no presente un morbilidad asociada que

## INTRODUCCIÓN

condicione su supervivencia y que entienda y acepte que debe seguir un tratamiento inmunosupresor pautado de por vida.

Comparaciones previas de los resultados del trasplante renal DCD y DBD han mostrado una relativa alta incidencia de PGF en injertos DCD, el cual ha sido atribuido a la lesión isquémica sufrida antes de la extracción de los órganos. Dependiente de los límites para descartar o aceptar riñones DCD para un trasplante, la incidencia de PGF puede ser tan alta como un 15 a 25%. Criterios de selección más restrictivos mejorarán los resultados de los trasplantes renales DCD, pero inevitablemente estarán asociados con la no utilización de injertos renales viables. Un método para mejorar los resultados del trasplante renal DCD sin tener que cambiar los criterios de selección es con el mejor manejo de los receptores. Manejo cuidadoso y adecuado los líquidos intravenosos administrados en quirófano con una presión sistólica por encima de 110 mmHg y una presión venosa central por encima de 6 cmH<sub>2</sub>O para reducir la PGF en 3 a 10 veces <sup>71</sup>.

Kootstra y Van Heuren (Países Bajos, 2007) compararon varios estudios internacionales sobre trasplante renal DCD, y concluyeron que la incidencia de DGF de 20-80% en injertos DCD es significativamente mayor en riñones DCD comparados con riñones DBD, con una incidencia entre un 20 a 30% <sup>47</sup>. Sin embargo, los resultados a corto y mediano plazo de la función del injerto renal de los injertos funcionantes es similar en ambos grupos. Sorprendentemente, incluso los resultados a largo plazo de la supervivencia de los riñones DCD que logran superar el postoperatorio parece ser similar a los riñones DBD, más de 10 años tras el trasplante. Por lo tanto, la alta incidencia de DGF en los trasplantes

## INTRODUCCIÓN

DCD no parecen afectar a la supervivencia del injerto. De todas maneras, se sabe muy poco a cerca de las tasas de supervivencia tras los 10 años <sup>72,73</sup>.

Leicester y colaboradores (2009) demostraron que los resultados de riñones DCD funcionantes son similares a los trasplantes DBD tras un periodos de seguimiento entre 5 a 15 años, en su mayoría riñones no controlados (Maastricht categoría II), a pesar de tasas altas de DGF <sup>74</sup>. Esto confirma los resultados de Hoogland y colaboradores, los cuales muestran los resultados a largo plazo (seguimiento de más de 25 años) de riñones DCD viables son equivalentes a los injertos procedentes de donantes DBD <sup>48</sup>.

### **1.17 Impacto del trasplante renal en la calidad de vida del enfermo con insuficiencia renal crónica terminal**

El impacto positivo del trasplante renal en la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia renal terminal fue medido, por primera vez en la literatura, por Russell y sus colaboradores, quienes utilizaron una medida reproducible y válida de bienestar en el trasplantado con el paso del tiempo <sup>75</sup>. Este test, denominado “Time Trade-Off” (TTO) se basaba en un cuestionario de calidad de vida (cuyas medidas van de 0 a 1, de forma que escores cercanos a 0 indican peor calidad de vida) y se utilizó de forma prospectiva en un grupo de 98 pacientes que estaban en diálisis. Un segundo TTO, tras el trasplante, se llevó a cabo en 27 de ellos (en una media de seguimiento de 30 meses). La media del score TTO se incrementó de forma significativa tras el trasplante por lo que los autores concluyeron que el trasplante renal aportaba mejoras en la calidad de vida de los pacientes.



## INTRODUCCIÓN

Posteriormente, el grupo de Laupacis utilizó este mismo instrumento en un número mayor de pacientes (N=168) y obtuvo los mismos resultados, con un tiempo medio de seguimiento en el pos-trasplante de 19.5 meses. Este último autor describió, además, que tras el trasplante aumentaba el porcentaje de pacientes que adquirían una condición de salud que les permitía trabajar <sup>4</sup>.

## Hipótesis



## 2 Hipótesis

El desarrollo e implantación de un programa de trasplante renal de donante tras muerte circulatoria controlada (cDCD) permitirá aumentar el número de trasplantes, con unos resultados similares a los de muerte encefálica y así facilitar el acceso a un trasplante renal de calidad para los pacientes con ERC.



## Objetivos



### 3 Objetivos

El trabajo presentado en esta tesis se engloba dentro de la estrategia de desarrollo del plan de la ONT para la donación en muerte circulatoria en mi propio hospital y en el grupo de trabajo SENTRA.

Describimos los objetivos desde el punto de vista global, asumiendo mi participación como nefrólogo dentro de un grupo amplio que implica a la Unidad de Críticos, Urología, Anestesia, Inmunología y al resto de miembros del servicio. En cuanto el Grupo de Estudio de la Donación en Asistolia tipo 3 (GEODAS 3) del grupo de trabajo de la SEN (SENTRA), me incorporé al mismo desde su creación como responsable clínico de mi centro, y posteriormente como parte del grupo coordinador y de análisis de la base de datos del mismo.

#### 3.1 Objetivo principal

- Describir la estrategia de creación e implantación de un programa de trasplante renal de donante DCD controlada y sus resultados a corto plazo en el marco de la estrategia global de la ONT.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Participar en la definición e implantación de los protocolos operativos locales para la donación cDCD en nuestro Hospital.
- Analizar y describir características y los resultados del TR de órganos precedentes de cDCD en un centro que implanta el programa.



## OBJETIVOS

- Comparar los resultados clínicos a medio plazo entre los trasplantes de donantes de muerte encefálica con los de donante tras muerte cardiovascular.
- Explorar los factores asociados a los resultados clínicos como potenciales factores de riesgo.
- Analizar el impacto de la donación cDCD en la actividad general del trasplante y más específicamente en la donación DBD.
- Participar en la creación de un grupo de trabajo cooperativo nacional para compartir protocolos, experiencia y resultados.
- Describir los resultados clínicos del trasplante cDCD en el entorno de ese grupo de trabajo.
- Explorar los factores de riesgo de función retrasada del injerto.
- Explorar los factores de riesgo del fallo primario del injerto
- Explorar los factores de riesgo de la mejor función renal alcanzada en el primer año post trasplante
- Difundir los resultados del análisis multicéntrico para fomentar el trasplante renal cDCD en los hospitales acreditados en España.

## Material y Métodos



## 4 Material y métodos

El presente proyecto de tesis consta de tres grandes bloques:

- Diseño e Implantación del programa cDCD en nuestro Hospital
- Análisis comparativo de los resultados del programa cDCD con los del programa de DBD en nuestro hospital
- Estudio descriptivo Multicéntrico Español de los programas cDCD dentro del grupo de trabajo GEODAS 3

### 4.1 Diseño e implantación del Programa de cDCD en el Hospital Puerta de Hierro Majadahonda.

Se ha realizado una revisión bibliográfica exhaustiva para facilitar la adaptación local de la experiencia previamente publicada por otros grupos y de los documentos de referencia de la ONT. Se trata de un proyecto multidisciplinar que implica a todos los servicios clínicos (Cuidados críticos, coordinación, Urología, Anestesia, Inmunología y Nefrología). Mi papel en esta fase fue el de colaborar en las tareas específicas de Nefrología para elaborar protocolos, facilitar implantación del proceso y herramientas de análisis de resultados.

Se han realizado reuniones de formación y difusión a todos los niveles de la organización. Específicamente se ha hecho formación en el personal de enfermería y auxiliares de nefrología/diálisis, ya que son el personal más próximo y responsable de los cuidados del receptor. Se han hecho tres sesiones generales Hospitalarias de lanzamiento del proyecto y dos de seguimiento de

## MATERIAL Y MÉTODOS

resultados. Con todo ello se pretende orientar toda la organización al hecho de la nueva donación facilitando la implantación y desarrollo del programa.

### 4.1.1 Diseño del programa

Se estableció un protocolo de donación de órganos de donante tras muerte cardiovascular controlada, el proceso del trasplante renal en general fue estructurado y priorizado para poder reducir el tiempo de isquemia fría. El coordinador de trasplantes, el servicio de Nefrología, Urología, Cuidados intensivos, Inmunología y Anestesiología participaron en este proceso. El presente protocolo fue presentado a todos los departamentos involucrados en el trasplante renal y al comité de trasplante, fue aprobado por el comité de ética del hospital y la ONT. La estructura prioritaria para todo el proceso de donación de injertos renales y trasplante fue apoyado e impulsado por la administración del hospital y fue presentado en una en una sesión general del Hospital Universitario Puerta de Hierro.

Los pacientes con daño neurológico irreversible, enfermedad neuromuscular irreversible, lesiones medulares altas y las enfermedades respiratorias terminales fueron candidatos para este programa de donación de órganos siguiendo a la limitación del soporte terapéutico. Una vez que el equipo de la unidad de cuidado intensivos toma la decisión de retirar el soporte vital basado en el protocolo estándar de esta unidad, la familia del posible donante es notificada. Solo después de que la propuesta para la limitación del soporte vital es aceptado por la familia del probable donante el coordinador del equipo de trasplantes considera la posibilidad de la donación de órganos. De esta manera,

## MATERIAL Y MÉTODOS

el procedimiento para limitar a un paciente de la terapia de soporte vital es separada del proceso de donación, y así, evitando conflictos de interés éticos.

Se han usado los criterios de inclusión de donación de órganos de establecido por la sociedad británica de trasplantes: edad <65 años, función renal normal o creatinina en suero (Cr) <2 mg/dl si la función renal era normal previo al evento. Si la función renal no podía determinarse con claridad, se realizaba una biopsia renal. Para poder estimar el tiempo de espera entre la limitación del esfuerzo terapéutico y la muerte se ha utilizado la puntuación de la Universidad de Wisconsin. Tras la parada cardiaca, la muerte del paciente se registró después de 5 min de observación. Si la parada cardiaca no ocurría dentro de los 120 min de limitación del esfuerzo terapéutico, la donación de órganos se desestimaba y el paciente retornaba a su unidad de cuidados hasta su fallecimiento.

Se han usados uno de dos protocolos diferentes para extracción de órganos. El primero considerado como una laparotomía rápida con canulación directa de la aorta y perfusión *in situ* con solución especial de preservación de órganos junto con un enfriamiento local y la extracción del órgano. La segunda requería de la canulación *ante mortem* de los vasos femorales con un catéter de triple luz y balón doble (AJ6536 by Borges S.A., Le Plessis-Robinson, France) dejando los balones desinflados hasta la muerte del paciente. Después de que hayan pasado 5 minutos, se perfunde al paciente con solución preservante fría (Celsior), para poder minimizar el tiempo de isquemia caliente. El tiempo de isquemia caliente no debe sobrepasar los 60 minutos para poder considerar los riñones válidos para el trasplante. El tiempo de isquemia caliente fue

## MATERIAL Y MÉTODOS

cuantificado como el periodo entre la aparición de hipo perfusión funcional (MAP <60 mmHg) el inicio de la perfusión fría con solución de preservación de órganos. He ha diseñado un consentimiento informado específico para el receptor detallando las particularidades de este tipo de donante, el uso de datos, riesgos y resultados publicados en otros estudios.

El protocolo de inmunosupresión usado toma en cuenta el alto riesgo de función retrasada del injerto inherente a los injertos renales de donante tras muerte cardiovascular.

### 4.1.2 Consentimiento informado (Anexo A y B)

La ONT recomienda el uso de un consentimiento informado que se debe entregar a los familiares o tutores legales del posible donante de órgano sólido pero de manera general, para todos los trasplantes de donante fallecido (muerte encefálica, donante tras muerte cardiovascular) y uno específico para el de donante de vivo<sup>18</sup>.

En nuestro centro se ha implementado, dentro del protocolo de trasplante de donante tras muerte cardiovascular, un consentimiento específico donde se explica además de las características básicas de un trasplante, los aspectos específicos que involucran a un trasplante cDCD, como por ejemplo el mayor porcentaje en el retraso en la función del injerto. Es cierto que este consentimiento informado específico no está implementado en el resto de centros trasplantadores en España; sin embargo, sería conveniente llegar a un consenso para la implementación de un documento que reúna las condiciones

## MATERIAL Y MÉTODOS

necesarias para que el receptor este informado del tipo de órgano que recibirá y así se eviten problemas legales en un futuro. Ver Anexo 1 y 2.

### 4.1.3 Protocolo de la terapia de inducción e inmunosupresión:

Debido a la incidencia del 80% de función retrasada, con duración 3-4 semanas, se hará inducción con Timoglobulina e introducción diferida de Tacrólimus.

#### a) Esteroides

- Metilprednisolona 5 mg/kg antes de bajar al quirófano. Se diluye en 250 cc glucosado al 5% a pasar en 2h

- Prednisona 2,5 mg/kg el 1o día post-TR. 1 mg/kg/día del 2o al 6o día. 0,5 mg/kg a partir del 7o día post-TX. Reducción paulatina hasta alcanzar 20 mg al día en el día 30, 15 mg al día en el 3o mes y 10 mg al día en 6o mes y 5 mg al día al año

**b) Timoglobulina 1 mg/kg/día** (ampollas de 5 ml con 25 mg/ml) redondeando al múltiplo de 25 mg superior: <50 kg: 50 mg; 50-75 kg: 75 mg; >75 kg: 100 mg

- **La primera dosis** se administra diluida en 500 ml de suero fisiológico en 6 horas por vía venosa central, comenzando al conocerse la prueba cruzada negativa y una vez que se sepa que se va a realizar el trasplante. Se iniciará la infusión antes del traslado a quirófano si existe vía de administración adecuada; si no, se iniciará perfusión una vez que el Anestesista canalice vía central en



## MATERIAL Y MÉTODOS

quirófano, de modo que parte de la medicación (lo más posible) se administre durante la cirugía.

- La reacción de las globulinas anti linfocitarias con algunos antígenos linfocitarios puede desencadenar activación de estas células con liberación de citocinas, que puede cursar con escalofríos, fiebre y síntomas sistémicos, fundamentalmente con las primeras dosis.

- Para la prevención de estas reacciones precoces se administran esteroides, antihistamínicos y antitérmicos por vía intravenosa.: 50 mg de Metilprenisolona (Solu-Moderin ®), una ampolla IV. de Polaramine y 1gr de paracetamol IV. La pre medicación de la dosis de Timoglobulina a partir de la 2a puede realizarse utilizando la dosis de esteroides indicada según el día pos trasplante; en todo caso una dosis mínima de 20 mg de Prednisona.

- **Continuación de tratamiento:** Se administran dosis diarias hasta un máximo de 7 dosis en caso de que la NTA persista. Si el paciente se recupera de la NTA antes, se suspenderá la Timoglobulina y se iniciará Tacrólimus el día en que empiece a mejorar la Cr sin que sea necesario completar los 7 días de tratamiento. De todas formas, el número y cuantía de la dosis se ajustará según los siguientes criterios:

- Valorando el riesgo inmunológico del paciente
- Valorando toxicidad hematológica: se tendrá en cuenta el recuento plaquetario (reducir dosis al 50% si leucocitos 2000-3000 y/o plaquetas 50000- 75000 y no administrar si plaquetas <50000 y/o leucocitos < 2000).

## MATERIAL Y MÉTODOS

- De forma orientativa con porcentaje de CD3 (puede suspenderse la dosis si <10%, administrar mitad de dosis si 10-20% y dosis completa si >20%)
- Riesgo CMV: siempre que se administre Timoglobulina se hará profilaxis del CMV (ver protocolo de CMV)

### **c) Tacrólimus**

**0,1 mg/Kg** cada 24 horas v.o a partir del 6o día si la NTA persiste. En caso de que NTA< 6 días, iniciar tacrólimus al suspender Timoglobulina

### **d) Micofenolato mofetilo**

- 1 gr cada 12h comenzando a las 248h del TR
- En caso de mala tolerancia GI al Micofenolato Mofetilo, valorar conversión a ácido micofenólico con recubrimiento entérico (Myfortic®) 720 mg/12h

Son pacientes con alto riesgo de rechazo agudo, por lo que hay que monitorizar estrechamente a estos pacientes y, en caso de ausencia de mejoría de la función renal tras 7 días del TR: biopsia renal

## **4.2 Estudio descriptivo de los resultados del programa de cDCD en el Hospital Puerta de Hierro**

### **4.2.1 Tipo de estudio**

La parte correspondiente al análisis de resultados se basa en el análisis de la base de datos diseñada a tal efecto. Por tanto se trata de un estudio clínico prospectivo y unicéntrico para describir análisis el impacto de la donación cDCD en la actividad y resultados. Se realiza un estudio comparativo entre los TR procedentes de cDCD y los procedentes de DBD en el mismo periodo y por el mismo equipo asistencial. Base de datos

Se diseñó una base de datos Access® que incluye variables referentes a características del donante, receptores, proceso quirúrgico del trasplante y seguimiento clínico según pauta habitual.

### **4.2.2 Pacientes: Criterios de inclusión**

Se incluyen receptores de TR desde enero de 2012 hasta diciembre de 2013 con un seguimiento posterior mínimo de 2 años en ambos grupos (fin de seguimiento diciembre 2015). Muestreo sistemático consecutivo de todos los receptores renales de donante cadáver.) Se excluyen receptores de trasplante multiorgánico (Hepato-renales o Cardio-Renales) y de donante vivo. Se compara la evolución de dos series de pacientes, receptores de injerto renal procedente de donante en muerte encefálica (DBD) y de donante tras muerte circulatoria controlada (cDCD).

### 4.2.3 Variables

Se incluyen variables demográficas y clínicas del donante y receptor según se describe en la Tabla 4 y 5.

Variables de estudio de los donantes	
Variables demográficas	Edad (años)
	Sexo (M-F)
	Raza
Variables clínicas donante	Causa de muerte
	Comorbilidad: HTA, DM
	Tipo de extracción: canulación pre mortem
	Extracción multiorgánica

*Tabla 4. Variables de estudio de los donantes cDCD y DBD.*

Variables de estudio de los receptores	
Variables demográficas receptor	Edad (años)
	Sexo (M-F)
	Raza
Variables clínicas receptor	Tiempo de isquemia fría
	Función retrasada del injerto
	Fallo primario del injerto
	Creatinina nadir (1, 3, 6, 18 y 24 meses)
	Tipo de inmunosupresión: Con o sin inducción
	Supervivencia del injerto
	Supervivencia del receptor
	Causa de enfermedad renal crónica
	Número de trasplantes: 1º, 2º, 3º
	Compatibilidad HLA: Nº Missmatch
	Evolución de la creatinina
	Proteinuria
	Pérdida del injerto: paso a diálisis-fallecimiento

*Tabla 5. Variables de estudio de los receptores cDCD y DBD.*

### 4.2.4 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cuantitativas mediante la media y desviación estándar y rango. En aquellos casos donde la distribución no es normal, se muestra además la mediana y el rango intercuartílico con las bisagras de Turkey. Las variables cualitativas se expresan como distribución por porcentaje para cada valor.

Como variables principales empleamos fallo primario del injerto (PGF), función retrasada de injerto (DGF), mejor función renal alcanzada (eFG por formula MDRD-4), y supervivencia de órgano y paciente.

Se considera como DGF la necesidad de hemodiálisis en la primera semana pos trasplante y PGF como aquellos riñones que nunca llegan a funcionar.

La comparación de medias se efectuó con el test de Student y las proporciones con el método Chi-cuadrado (con corrección de Yates en caso necesario).

Los análisis de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier y log-Rank. En esta parte de la tesis no se realiza estudio de regresión de Cox por la baja tasa de eventos y el reducido nº de pacientes. En la parte del estudio multicéntrico si realizamos estos análisis de inferencia y estimación de riesgo (ver después). Se contemplan dos análisis de supervivencia: del paciente (considerando como evento el fallecimiento y censurando los pasos a diálisis) y

## MATERIAL Y MÉTODOS

del injerto (fallo de injerto, censurando la muerte del paciente con injerto funcionando). Análisis estadístico con SPSS v 22 (SPSS Inc, Chicago IL USA),

### 4.2.5 Protocolo de Inmunosupresión DBD y cDCD

El protocolo de inmunosupresión en los trasplantes DBD estándar incluyó Prednisona, micofenolato y tacrólimus (Prograf®, Astellas, Japón); añadiendo terapia de inducción con Basiliximab (Novartis, Suiza) o Timoglobulina (Sanofi, Alemania) en caso de donantes con criterios ampliados o de alto riesgo inmunológico respectivamente. En todos los trasplantes cDCD se emplea inducción con Timoglobulina a dosis de 1-1,25 mg/Kg de peso con máximo de 100 mg cada 24 h y durante un máximo de 6 días<sup>76</sup>. La dosis se ajustaba en función de recuentos celulares (reducción a ½ dosis si linfocitos < 3.000/mm<sup>3</sup> o plaquetas < 80.000/mm<sup>3</sup> o posponer dosis si < 1.500/mm<sup>3</sup> o < 50.000/mm<sup>3</sup>). Como acompañante Prednisona y Micofenolato con introducción tardía de Tacrólimus 6º día del trasplante para evitar nefrotoxicidad. En algún caso con función inmediata se realiza el paso de Timoglobulina a Tacrólimus en el cuarto día.

### 4.2.6 Protocolo de selección de los donantes

Los criterios de selección del donante, el planteamiento a los familiares, la limitación del soporte avanzado (LSTV), la canalización con catéter arterial y la medición de tiempos se realizó de acuerdo a las guías de la ONT y ha sido previamente publicado<sup>22,43,77</sup>. En general se proponía a las familias dos opciones

## MATERIAL Y MÉTODOS

para la LSTV en quirófano o en UCI, respetando siempre su criterio<sup>69</sup>. Para la perfusión se utilizaba laparotomía *súper-rápida* o canalización arterial “*ante-mortem*” con catéter triple lumen

### 4.3 Puesta en marcha del programa de donantes CDCD: Grupo GEODAS.3

En 2012 se crea el grupo GEODAS (GrupEspañol de Trasplante renal con programas de Donante en Asistolia tipo 3) para recoger información y compartir una base de datos sobre el trasplante renal cDCD. En Febrero de 2013 se presenta el proyecto al Grupo de Trabajo de Trasplante Renal de la SEN (SENTRA) que aprueba el proyecto y se oferta la incorporación a todos los centros de dicho grupo de trabajo. El proyecto se incorpora a las líneas de desarrollo de la red publica de investigación REDInREN del instituto Carlos III y figura incluido en la memoria de 2016 en las líneas de trabajo (“WP work packages”) de trasplante.

La misión final del proyecto es generar evidencia actual y próxima, unificar experiencia, describir el seguimiento, identificar factores pronósticos y contribuir al desarrollo y promoción del trasplante cDCD en España y así poder mejorar los resultados en un futuro.

#### 4.3.1 Tipo estudio

Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico, con muestreo sistemático e inclusión de todos los pacientes que reciben un trasplante cDCD en los centros asociados.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Intervención: trasplante renal cDCD Sin grupo control de comparación, pero teniendo en cuenta los resultados del trasplante renal de donante de cadáver publicados hasta la fecha.

La variable principal del estudio fue la función del injerto renal. El objetivo principal es describir las características de los donantes y receptores de este tipo de trasplante y estimar la tasa de fallo primario del injerto, función retrasada del injerto, supervivencia del receptor y del injerto; se comparan estos resultados de la evidencia publicada en los registros de DBD.

### 4.3.2 Variables

Cada centro participante tiene su propia base de datos donde recoge prospectivamente datos demográficos y clínicos.

Las variables de seguimiento se han adaptado a la realidad de un proyecto multicéntrico, buscando la eficiencia y viabilidad. Para ello nos hemos centrado en recoger aquellos parámetros que son cruciales para la descripción del proceso y de los resultados de la misma.

Cada centro mantiene su programa de seguimiento aportando los datos clínicos y/o analíticos más próximos al intervalo propuesto.

Como norma general se sugiere un programa de seguimientos con la siguiente frecuencia de seguimiento (sujeto a variaciones según situación del paciente). En cada visita se recogerá la información acumulada desde la anterior.

- Vista Basal: Datos del TR (Donate/Receptor)



## MATERIAL Y MÉTODOS

- Visita Precoz (3 meses)
- Visita 6 meses y 1 año
- Visitas anuales
- Visita Exitus/Fallo del Injerto

Las variables son las siguientes:

1.- Visita de Inclusión (Basal o momento del Tx):

Variables del donante:

- Edad, Sexo, Causa de fallecimiento, Antecedentes de HTA y/o DM, Grupo sanguíneo y Tipaje HLA, Cr sérica (FG-e MDRD-4) pre-extracción, Biopsia (si/no-índice de fibrosis).

Variables del receptor:

- Edad, Sexo, 1º/2º TR, Etiología ERC, Tipo TRS: pre diálisis, HD, DP, Fecha Inicio DP/HD, Comorbilidad previa (si/no): HTA, DM, Cardiopatía isquémica, VHC, VHB, Grupo sanguíneo y Tipaje HLA

Extracción:

- Canalización pre-LSTV, Tiempo de isquemia fría e isquemia caliente.

Evolución post-TR precoz:

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Fecha del TR, Función retrasada del injerto (si/no) y duración (fecha ultima sesión diálisis), Rechazo agudo: si/no y tipo, Fallecimiento paciente, causa y fecha, Pérdida del injerto, causa y fecha

### 2.- Visita a los 3 meses

- Fallecimiento paciente, causa y fecha, Pérdida del injerto, causa y fecha, Cr sérica actual y FG-e MDRD-4, Cociente albumina/Cr orina, Rechazo agudo: si/no y tipo.

### 3.- Visita a los 6 meses

- Fallecimiento paciente, causa y fecha, Pérdida del injerto, causa y fecha, Cr sérica actual y FG-e MDRD-4, Cociente albumina/Cr orina, Rechazo agudo: si/no y tipo

### 4.- Visita a los 12 meses y sucesivas anuales

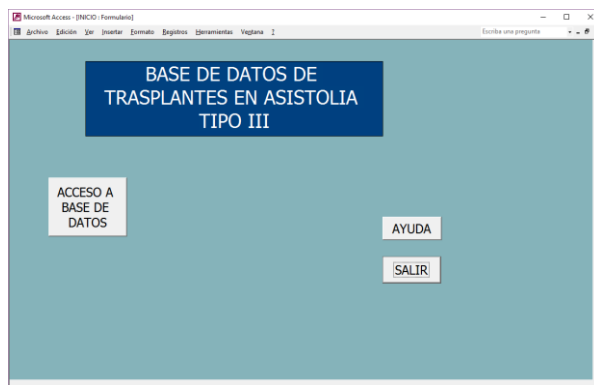
- Actualización comorbilidades: aparición HTA, DM, patología CV, tumores, Fallecimiento paciente, causa y fecha, Pérdida del injerto, causa y fecha, Cr sérica actual y FG-e MDRD-4, Cociente albumina/Cr orina, Rechazo agudo/crónico: si/no y tipo.

### 4.3.3 Base de datos

La estructura de la Base de Datos es la de una red de tablas conectadas con un identificativo único de donante y receptor e integridad referencial. La

## MATERIAL Y MÉTODOS

siguiente figura incluye alguna de las pantallas de la misma para facilitar la comprensión de su estructura y funcionalidad.



*Figura 10. Pantalla de acceso principal a la base de datos del trasplante cDCD. Software: Microsoft Access*

*Figura 11. Pantalla de acceso a los datos demográficos del receptor cDCD. Microsoft Access.*

## MATERIAL Y MÉTODOS

The screenshot shows a Microsoft Access window titled "BASE DE DATOS DE TRASPLANTE EN ASISTOLIA". The interface includes a menu bar with options like "Archivo", "Edición", "Ver", "Insertar", "Formato", "Registros", "Herramientas", and "Ventana". Below the menu, there is a header section with contact information: "en caso de dudas o fallos, contactar con registro.gcdp@yahoo.es o dxaneiro@gmail.com" and "también se puede consultar la ayuda disponible en la base de datos". There are buttons for "AYUDA" and "Guardar".

The main form is divided into sections for data entry. It includes fields for "HOSPITAL", "num paciente", and "ID". A "Buscar" button is present. The form is organized into tabs: "RECEPTOR", "DONANTE", "SEGUIMIENTO PRECOC", "SEGUIMIENTO PERIÓDICO", and "ÚLTIMA VISITA". The "DONANTE" tab is active, showing fields for "ID donante", "Hospital", "Edad", "Sexo", "Raza negra", "DM", "HTA", "CMV", "Grupo sang", "Extracción multiorgánica", "Causa fallecimiento", "Biopsia", "Ind Biopsia", "¿Canalización previa LSTV?", "Creatinina pre-estación (mg/dl)", "Proteinuria (g/l)", and "comentarios".

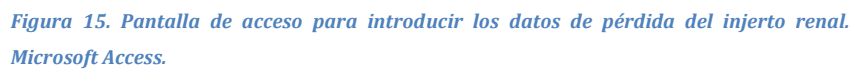
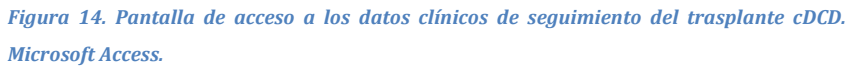
At the bottom, there are buttons for "CONSULTA DONANTES YA INCLUIDOS", "Agregar nuevo RECEPTOR", "Registro anterior", "Registro siguiente", "Último registro", and "SALIR". The status bar at the very bottom indicates "Registro: 14 de 12".

Figura 12. Pantalla de acceso a los datos demográficos del donante cDCD. Microsoft Access.

The screenshot shows the same Microsoft Access window, but with the "SEGUIMIENTO PERIÓDICO" tab selected. This tab contains fields for monitoring the transplant recipient, including "Fecha visita", "Fecha última diálisis", "Función retrasada del injerto (DGF)", "CMV", "DSA", "Fallo primario", "Causa de fallo primario", "Creatinina al mes (mg/dl)", "Creatinina a los 3 meses (mg/dl)", "Creatinina Nadr (mg/dl)", "Luminex", "Cociente Alb/Cr al mes", "Cociente Alb/Cr a los 3 meses", "Esteroides", "FK / CyA", "MMF", and "m-TOR".

The interface elements (menu bar, header, buttons) are consistent with the previous screenshot. The status bar at the bottom shows "Registro: 14 de 12".

Figura 13. Pantalla de acceso a los datos de seguimiento de los trasplantes cDCD. Microsoft Access.



107

## MATERIAL Y MÉTODOS

inconsistencias generan “queries” (consultas) que se devuelven al centro para asegurar la validez de los datos.

La base de datos se consolida y cierra anualmente. A partir de ese cierre anual se realizan los distintos análisis que se envían en forma de abstract a los congresos anuales de la especialidad, manteniendo de este modo un análisis continuo de resultados. La difusión de estos resultados ha contribuido sin duda a la incorporación de nuevos centros a este modelo de donación

La oficina de análisis se encuentra en el servicio de Nefrología del Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda (Madrid), donde trabaja el investigador principal de este proyecto.

### 4.3.4 Centros participantes y protocolos

Los Hospitales que participan en este grupo son 18:

Hospital	Provincia
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda*	Madrid
Hospital Vall d'Hebron	Barcelona
Hospital Universitario Reina Sofía	Córdoba
Hospital Universitario La Paz	Madrid
Hospital Universitario Gregorio Marañón	Madrid
Hospital Universitario de Bellvitge	Barcelona
Hospital Universitario de A Coruña	A Coruña
Hospital Universitario Cruces	Bilbao
Hospital Universitario Carlos Haya	Málaga
Hospital Puerta del Mar	Cádiz
Hospital German Trias y Puyol	Barcelona
Hospital Fundación Jiménez Díaz	Madrid
Hospital Doctor Peset	Valencia
Hospital del Mar	Barcelona
Hospital de Valdecilla	Santander
Hospital Clínic	Barcelona
Complejo Universitario de Albacete	Albacete
Clínica Universitaria de Navarra	Navarra

\*Hospital Coordinador del grupo de estudio GEODAS 3.

## MATERIAL Y MÉTODOS

*Figura 16. Hospitales que pertenecen al grupo de estudio GEODAS 3. España.*

Las referencias para el desarrollo de la mayoría de protocolos son comunes para todos los centros. Todos los protocolos de actuación se basan en los excelentes documentos de consenso de la ONT<sup>18</sup> o las guías clínicas de la sociedad inglesa de trasplante<sup>56</sup>. Sin embargo las recomendaciones de estas guías no son unívocas y cada centro realiza adaptaciones a su realidad local. El proyecto GEODAS 3 respeta esa variabilidad entre centros y no dispone de un protocolo único y exclusivo para la selección del donante y la extracción y conservación del órgano<sup>78</sup>.

Los protocolos de evaluación y aceptación del donante han sido previamente comentados y se resumen en la siguiente tabla:

1. Edad < 65 años
2. Tiempo de isquemia caliente ≤ 40 minutos. Este tiempo se define como el transcurrido desde la aparición de hipotensión (PAS < 55 mmHg) hasta el comienzo de la perfusión fría.
3. Ausencia de historia de deterioro renal
4. Ausencia de HTA incontrolada o diabetes mellitus insulina dependiente complicada
5. Ausencia de sepsis sistémica incontrolada o enfermedad en muerte encefálica

*Tabla 6. Criterios de evaluación/inclusión del donante cDCD.*

Sin embargo estos criterios inicialmente estrictos se han ido expandiendo. Por ejemplo, el criterio inicial de limitar la edad máxima del donante a 65 años se ha superado con creces, y nuestra base incluye donantes de hasta 81 años. El mismo proceso se ha ido produciendo en la expansión de criterios de función renal y comorbilidad asociada.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Los protocolos de inmunosupresión son parecidos entre los distintos centros pero tampoco son unívocos. La inducción es la norma pero difieren principalmente en el tipo de inducción empleado, Timoglobulina o Basiliximab, en función del riesgo inmunológico y la experiencia previa de cada centro.

El resto del protocolo incluye combinaciones variables de: Esteroides, Micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico (dependiendo de la tolerancia gastrointestinal), Tacrólimus y Everolimus.

Las pautas de IS se recogen en la base de datos individualmente para su análisis posterior.

En la mayoría de casos la inducción permite el inicio retrasado de tacrólimus para proteger el riñón en fase de reperusión de la toxicidad asociada.

### 4.3.5 Aspectos ético legales

Las consideraciones en este aspecto son similares a las expuestas en la documentación de la ONT<sup>18</sup>. Los protocolos de donación son similares en cada centro y se rigen de acuerdo a lo establecido por la ley respectiva vigente.

Aunque no es mandatorio, algunos centros incluyen en su consentimiento para trasplante la información de la procedencia del órgano, advirtiéndolo de un mayor riesgo de defunción retrasada para el caso de los donantes cDCD.

Este proyecto está auspiciado y coordinado por el grupo SENTRA, se ha aprobado por el comité coordinador y se presentan sus resultados en las reuniones periódicas del grupo. Por otra parte forma parte del WP 3 de la red de



## MATERIAL Y MÉTODOS

investigación pública del instituto de salud Carlos III (RedinRen ISCIII 16/009/009). Ha sido presentado y aprobado por el CEIC del Hospital Universitario Puerta de Hierro.

Análisis estadístico realizado con “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS), IBM®SPSS® Statistics versión 22.

## Resultados



## **5 Resultados Primer Bloque: Desarrollo e Implantación de un programa de trasplante renal cDCD en el Hospital Universitario Puerta de Hierro**

Como hemos detallado en la introducción el desequilibrio entre la lista de espera y los trasplante realizados nos impulsa a generar más número de donantes. A partir del trabajo realizado por la ONT se deciden aplicar el modelo de donación cDCD en el Hospital de Puerta de Hierro. El desarrollo del mismo se realiza durante el segundo semestre de 2011 para lanzar el programa en Enero de 2012

El proceso de desarrollo del programa se realiza en 6 fases:

- 1º. Diseño del protocolo: a cargo de los servicios de Coordinación de Trasplante (UCI), Nefrología, y Urología
- 2º. Revisión y aprobación del protocolo en los servicios implicados, Nefrología, Unidad de Cuidados Intensivos, Urología, Anestesia, Urgencias e Inmunología.
- 3º. Presentación del protocolo en cada servicio para su aprobación.
- 4º. Simulación de una situación la canulación ante-mortem y perfusión fría con sistema adaptado de bomba para asegurar el correcto entrenamiento del personal y funcionamiento del equipo.
- 5º. Aprobación del protocolo por parte del comité de ética y dirección médica del Hospital Universitario Puerta de Hierro.
- 6º. Lanzamiento del programa de donación DCD controlada y sesión general en el hospital para su difusión en enero de 2012.

### 5.1.1 Proyecto y diseño.

Se crea un protocolo de trasplante renal de donante en asistolia controlada tipo 3 de la clasificación de Maastricht, de manera conjunta entre los servicios de Nefrología, Urología y la Unidad de Cuidados Intensivos.

Se elabora un protocolo tomando como base el programa de trasplante cDCD del Reino Unido y los documentos de referencia de la ONT <sup>18,79</sup>.

### 5.1.2 Asignación de trabajo/responsabilidades por cada servicio implicado en el proceso de donación

- Servicio de Nefrología:
  - Evaluación de los potenciales donantes cDCD de acuerdo a criterios clínicos, de laboratorio y eventualmente anatomopatológicos.
  - Selección de los receptores, según el modelo de asignación donante- receptor habitual. Esta asignación se apoya en un Score complejo generado informáticamente a partir de: Compatibilidad HLA, Riesgo Inmunológico, Trasplantes previos, Edad de donante y receptor, tiempo pasado en lista de espera y urgencia clínica.
  - Evaluación del receptor a su llegada al centro, preparación del mismo, firma de consentimiento informado, seguimiento inmediato en periodo pre y post trasplante en estrecha colaboración con los servicios de UCI, Inmunología y Urología.
  - Elección de la pauta de Inmunosupresión.

- Unidad de Cuidados Intensivos:
  - Tras la decisión de la limitación del esfuerzo terapéutico por parte del equipo clínico habitual, se consensua la misma con la familia.
  - Una vez formalizada la decisión de limitación, comienza la evaluación como potencial donante por el equipo de coordinación.
  - Si se considera como potencial donante (evaluación conjunta con servicios de trasplante de diferentes órganos), se propone donación a la familia. Esto lo realiza el equipo de coordinación, que es independiente del habitual de UCI.
  - Se oferta a la familia dos opciones: limitación en sala de UCI o en quirófano.
  - Firma de consentimiento informado. Gestión autorización judicial y tramites.
  - Se decide por canulación ante-mortem o por laparotomía súper-rápida para la extracción de los injertos. Tomando en cuenta si se tratará de una extracción solo renal o multiorgánica.
  - Limitación del esfuerzo terapéutico y monitorización hasta parada cardiaca.
- Servicio de Urología:
  - Extracción de los injertos renales y preparación de los mismo para el trasplante, deciden si es necesario realizar una biopsia renal conjuntamente con nefrología tomando en cuenta la morfología y antecedentes del donante.

## RESULTADOS PRIMER BLOQUE

- Evaluación de aspectos anatómicos y técnico-quirúrgicos para la viabilidad del órgano.
- Trasplante del injerto renal en el receptor seleccionado.
- Seguimiento quirúrgico postoperatorio
- Servicio de Inmunología:
  - Recepción de las muestras de sangre para realizar las pruebas cruzadas del donante y los posibles receptores de acuerdo a la base de datos tomando en cuenta grupo sanguíneo y el estudio inmunológico del HLA.
  - Contacto con Nefrología para informar de los receptores compatibles.
- Servicio de anestesiología:
  - Evaluación del receptor y anestesia del mismo durante procedimiento.

## 5.2 Criterios de inclusión y exclusión del donante

Se consideran candidatos a ser donantes tras la muerte circulatoria controlada aquellos pacientes en los que se decide la retirada de todas las medidas de soporte vital y en los que se espera que su fallecimiento sea rápido. Pueden ser incluidos todos los pacientes con lesiones neurológicas irreversibles, enfermedades neuromusculares terminales, lesiones espinales altas y enfermedades respiratorias igualmente terminales.

1. Edad < 65 años
2. Tiempo de isquemia caliente ≤ 40 minutos. Este tiempo se define como el transcurrido desde la aparición de hipotensión (PAS < 55 mmHg) hasta el comienzo de la perfusión fría.
3. Ausencia de historia de deterioro renal
4. Ausencia de HTA incontrolada o diabetes mellitus insulina dependiente complicada
5. Ausencia de sepsis sistémica incontrolada o enfermedad en muerte encefálica

*Tabla 7. Resumen de los criterios de inclusión. Adaptado de la Guía Británica de trasplante renal DCD controlado y según recomendaciones de la ONT.*

### 5.3 Retirada de las técnicas de soporte vital y monitorización del paciente

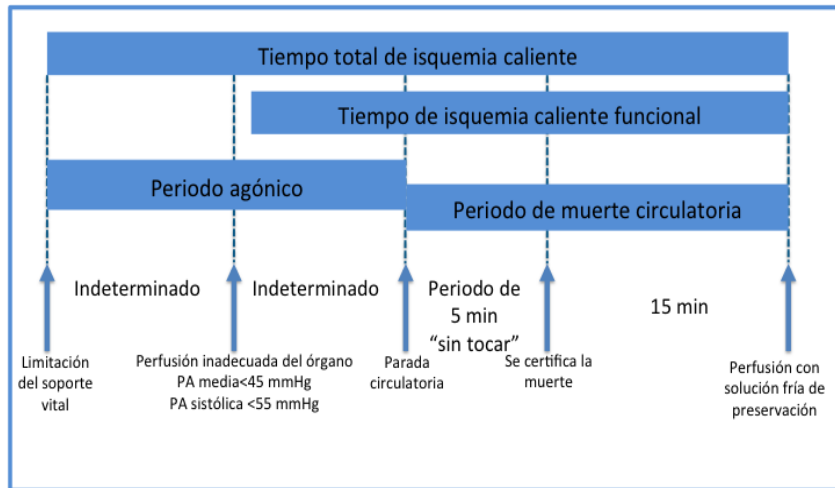
La retirada de las técnicas de soporte vital (TSV) (ventilación mecánica, tubo endotraqueal, soporte vaso activo etc.) se llevará a cabo después de que la familia haya firmado el consentimiento a la donación. Se puede hacer en el quirófano o en la UCI. Se debe dar a la familia la oportunidad de estar presente inmediatamente antes, durante la retirada de las TSV y hasta que la asistolia ocurra si es su deseo.

Monitorización y registro minuto a minuto hasta la asistolia de:

- Presión arterial invasiva, sistólica, diastólica y media.
- Frecuencia y ritmo cardíaco; Frecuencia respiratoria; SaO<sub>2</sub>; Diuresis.

Si transcurridas 2 horas no se produce la asistolia, el paciente regresa a la Unidad de Cuidados Intensivos donde es atendido hasta su fallecimiento. Esta posibilidad debe ser conocida por la familia e informada en el consentimiento.





*Figura 17. Proceso tras la limitación del esfuerzo terapéutico en el donante DCD controlada.*

### 5.3.1 Criterios de predicción de muerte cardíaca tras el cese del soporte vital

A través de la prueba de la Universidad de Wisconsin se puede determinar aproximadamente la probabilidad de una parada cardiocirculatoria tras la extubación utilizando los Criterios de Wisconsin (Anexo C).

De acuerdo a la puntuación obtenida se obtiene la probabilidad de PCR en menos de 60 o 120 minutos (Figura 10).

## RESULTADOS PRIMER BLOQUE

PRUEBA DE LA U. DE WISCONSIN (Probabilidad de PCR en menos de 60 y 120 minutos tras la extubación)		
PUNTUACIÓN	<60 MINUTOS (%)	<120 MINUTOS (%)
10	8	26
11	13	34
12	20	42
13	28	51
14	38	59
15	50	68
16	62	75
17	72	81
18	81	86
19	87	90
20	92	92
21	95	95
22	97	96
23	98	97

*Figura 18. Prueba de la Universidad de Wisconsin.*

Valoración de la puntuación <sup>57,80</sup>:

- 8-12 puntos: alta probabilidad de continuar respirando tras la extubación.
- 13-18 puntos: moderada probabilidad de continuar respirando tras la extubación.
- 19-24 puntos: baja probabilidad de continuar respirando tras la extubación.

### 5.4 Preparación del donante

En función de cual sea la decisión final de la familia, se plantean dos posibles escenarios: Extubación en quirófano o en sala de UCI, y dos formas de intervención: laparotomía súper-rápida o canulación antemortem.

#### 5.4.1 Escenario A

- Traslado inmediato al quirófano tras la certificación de muerte y la laparotomía ultrarrápida con canulación directa de la aorta.
- Perfusión in situ de solución de preservación combinada con enfriamiento local y extracción de los órganos. Este procedimiento se considera preferible a la canulación antemortem por algunos autores.

Se debe administrar heparina previamente a la extubación para preservar la perfusión de los órganos, siendo esta la única intervención previa a la certificación de muerte que se hace sobre el donante. La dosis de heparina utilizada en algunos protocolos es de 1.000 U.I. /kg de peso en bolus.

#### 5.4.2 Escenario B

- Preparación antemortem del donante.
- Para ello se canulan los vasos femorales y se administra heparina sódica y en algunos casos vasodilatadores antes de la extubación. De esta forma se puede iniciar la perfusión de líquidos de preservación inmediatamente después de la certificación de muerte y, por tanto, antes del inicio de la laparotomía con lo que se reduce el tiempo de isquemia caliente.
- Se pueden utilizar dos técnicas de preservación según el protocolo aceptado por cada centro, una de perfusión in situ y otra con circulación extracorpórea.

### 5.4.2.1 *Perfusión in-situ:*

- Se inserta un catéter de doble balón y triple luz por arteria femoral. Se infla el balón inferior y se tracciona hasta anclarlo en la bifurcación de la aorta. Después se infla el segundo balón que quedará por encima de las arterias renales (Figura 8)
- Entre los dos balones del catéter aórtico deben estar, entre otras ramas arteriales, el tronco celiaco, la arteria mesentérica superior, las arterias renales y la arteria mesentérica inferior
- La tercera luz se usará para perfundir la solución de preservación. La posición final del doble balón hace necesario retirar parcialmente el introductor para que el balón abdominal quede justamente en la bifurcación aórtica tapando, una vez inflado, ambas arterias ilíacas comunes. El otro balón quedará por encima del diafragma. Mediante aortografía a través de la luz de perfusión se debe comprobar el correcto sellado del área de perfusión. Se apunta el volumen de inflado necesario de ambos balones y se vacían hasta justo antes del inicio de la perfusión. Todo este procedimiento se debe realizar bajo un correcto control fluoroscopia ya que existe la posibilidad de dañar las paredes aórticas y más si existe ateromatosis. Generalmente la extremidad elegida para la punción femoral se quedará isquémica. El catéter venoso (tipo Foley) es de más fácil inserción si se emplea el modelo con orificio en la punta que permite la navegación endoluminal sobre guía. Se deben identificar las

## RESULTADOS PRIMER BLOQUE

venas renales para colocar el balón justo por debajo. Este catéter se usa para descomprimir el lecho venoso, dejándolo abierto al ambiente y recogiendo la sangre en una bolsa de desecho.

- La perfusión de líquidos de preservación se realiza impulsada con bomba peristáltica o por gravedad. Cuando el contenido del catéter venoso tiene una hemoglobina inferior a 3 gr/dl se conecta a la bolsa desde donde está succionando la bomba los líquidos de perfusión para crear un circuito cerrado.

### 5.5 Valoración de la calidad del injerto renal. Criterios de validez.

Tras el trasplante, los injertos renales pueden empezar a funcionar inmediatamente, recuperarse tras un periodo de fallo renal o no funcionar del todo. La función del injerto renal depende de la salud del estado de salud del donante, del tiempo de isquemia y de cualquier daño ocurrido durante el proceso de la muerte y la extracción del órgano, debido a la disponibilidad de diálisis para poder dar soporte a la fallo renal inicial, el objetivo en el trasplante renal debe centrarse en minimizar tanto como sea posible el fallo primario del injerto renal (PGF) <sup>81</sup>.

El riñón ideal proviene de un donante cDCD joven, sin comorbilidades importantes además de la enfermedad terminal, con una muerte rápida tras la retirada del soporte del tratamiento vital, una laparotomía rápida, canulación aórtica , perfusión y drenaje venoso igual de rápidas, todo esto sumado a una buena apariencia del órgano en el momento de la extracción. Se espera que este tipo de injertos renales funcionen rápidamente si la isquemia fría es minimizada.

## RESULTADOS PRIMER BLOQUE

Si es así, no es necesario test de viabilidad , caso contrario se pueden seguir los siguientes criterios de validez para la elección de un injerto renal adecuado en el trasplante cDCD <sup>56,64,81-83</sup>:

Parámetro	Límite aceptable
Creatinina sérica (Mg/dl)	<2.0
Aclaración de creatinina por Cockcroft-Gault (ml/min)	>70
Biopsia	
% de glomeruloesclerosis	< 15
Fibrosis intersticial	Leve-moderada
Esclerosis vascular o hialinosis	Leve-moderada
Cambios tubulares	Leve-moderada
Bomba de perfusión	
Flujo (ml/min)	> 80
Resistencia (mmHg)	< 0.4

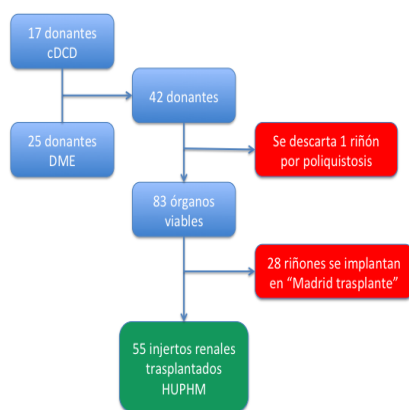
*Tabla 8. Criterios de validez recomendados para la elección de un injerto renal adecuado en el trasplante cDCD.*

## 6 Resultados Segundo Bloque: Descripción de la actividad bienal de TR con órganos procedentes de donantes cDCD comparados con DBD en el Hospital Universitario Puerta de Hierro.

### 6.1 Descripción de los donantes.

Desde enero de 2011 hasta diciembre de 2012 se han incluido en el estudio en total 42 donantes, todos ellos procedentes del Hospital Universitario Puerta de Hierro: 17 donantes cDCD y 25 DBD.

Tras respectiva valoración por Urología y Nefrología se clasifican como injertos viables un total de 83 órganos, sólo uno se desecha por presentar múltiples quistes renales, 28 riñones se ceden a otros hospitales dentro del programa de trasplantes en la comunidad de Madrid y 55 se implantan en nuestro centro (Figura 19).



*Figura 19. Número de donantes y órganos trasplantados en el Hospital Universitario Puerta de Hierro (HUPH) de enero 2011 a diciembre 2012.*

## RESULTADOS SEGUNDO BLOQUE

De los 42 donantes el 54.8% son varones, similar en ambos grupos, 47.1% en el grupo cDCD y 60% en los donantes DBD. La edad media es de 51 años (DE, 14.1; rango, 10-70), cDCD, edad media de 52.2 años (DE, 10.6; rango, 23-67) vs DBD, 50.2 años (DE, 16.4; rango 10-70); en el grupo de donantes DBD uno de los donantes es un donante pediátrico de 10 años, lo que explica el rango tan amplio de edad.

Variable	Total	cDCD	DBD	Valor P
<b>Donantes</b>				
<i>n</i>	42	17	25	
Edad, años, media $\pm$ DE (rango)	51 $\pm$ 14.2 (10-70)	52.2 $\pm$ 10.6 (23-67)	50.2 $\pm$ 16.4 (10-70)	NS
Varones	23 (54.8%)	8 (47.1%)	15 (60%)	NS
Muerte de causa cardiovascular, %	52.4	41.2	60	.02
Muerte por traumatismo craneo encefálico, %	11.9	0	20	
Muerte por malformación cerebral arterio-venosa, %	7.1	0	12	
Otras causas de muerte, %	28.6	58.8	8	NS
Comorbilidad, %				
HTA	26.2	35.3	20	NS
DM	2.4	5.9	0	NS

Nota. Resultados presentados como n (%) al menos que se especifique lo contrario.

Abreviaciones: TR, trasplante renal; HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; DE, desviación estándar; cDCD, trasplante de donante tras muerte circulatoria controlada; DBD, trasplante de donante de muerte cerebral.

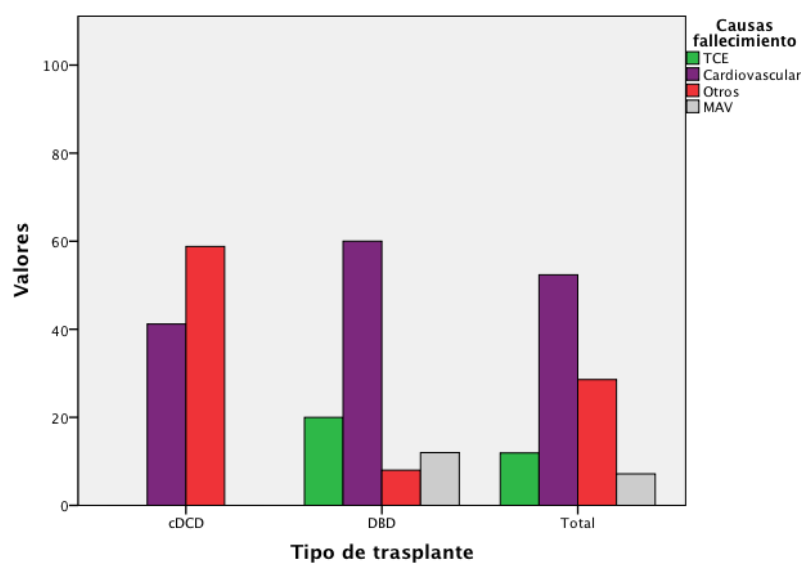
**Tabla 9. Información demográfica y datos clínicos de los donantes tanto de cDCD como DBD incluidos en el análisis.**

No se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos en edad y sexo de los donantes, aunque sí en la causa de muerte cardiovascular; el 52.4% de los donantes han fallecido por causa de origen cardiovascular, en el grupo de donantes cDCD el 41.2% y en el de los donantes DBD en un 60% (pvalor 0.02). En cambio solo el 11.9% de los donantes han fallecido por un traumatismo craneo-encefálico, 20% en los donantes DBD y ninguno en el grupo cDCD; como otras causas de fallecimiento en el grupo cDCD tenemos 4 donantes que han fallecido por complicaciones de una fibrosis pulmonar idiopática (sepsis de origen respiratorio, parada cardíaca recuperada con encefalopatía anóxica y sin indicaciones de trasplante pulmonar), 1 donante fallecido por ahorcamiento



## RESULTADOS SEGUNDO BLOQUE

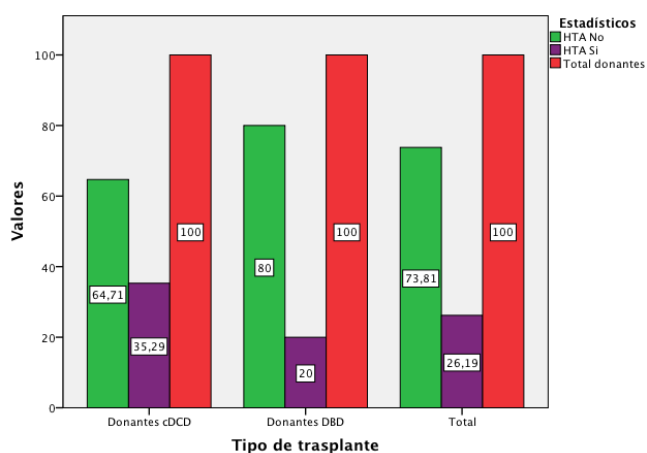
(intento de suicidio) y 1 donante fallecido por una hipoglicemia severa debido a un síndrome metabólico con encefalopatía metabólica secundaria. (Tabla 7).



*Figura 20. Porcentaje de donantes de acuerdo a la causa de fallecimiento. Abreviaturas: DBD, donante de muerte encefálica; cDCD, donante tras muerte circulatoria; TCE, traumatismo craneoencefálico; MAV, malformación arteriovenosa.*

En el análisis de la comorbilidad de los donantes, solo el 2.4 % de los donantes era diabético, en cDCD el 5.9 % y en DBD ninguno. El 26.2 % de los donantes tenían algún grado de hipertensión arterial, siendo más alto el porcentaje de hipertensión en los donantes cDCD con un 35.3% y sólo un 20% en los donantes DBD; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar la morbilidad de los donantes.

## RESULTADOS SEGUNDO BLOQUE



*Figura 21. Porcentaje de donantes con Hipertensión Arterial. Abreviaciones: cDCD, Donante tras muerte circulatoria controlada; DBD, Donante de muerte cerebral, HTA, hipertensión arterial.*

## 6.2 Descripción de los receptores:

Se han incluido en el estudio 55 receptores, 29 en el grupo cDCD y 26 en el DBD. Predominantemente varones con un 69.1%; 72.4% en los receptores cDCD y 65.4% en los de DBD. La edad media de todos los receptores es de 53.3 años (DE, 12.3; rango, 21.7-72.9). Los receptores cDCD tienen 52.0 años de edad media (DE, 12.7; rango, 23.9-71.1) y los DBD una edad media de 54.7 años (DE, 12; rango, 21.7-72.9). Tras el análisis estadístico no se han encontrado diferencias en cuanto a edad y sexo comparando los receptores cDCD vs DBD.

## RESULTADOS SEGUNDO BLOQUE

Variable	Total	cDCD	DBD	Valor P
<b>Demográficos</b>				
n	55	29	26	
Edad, años, media $\pm$ DE (rango)	53.3 $\pm$ 12.3 (23.9-72.9)	52 $\pm$ 12.7 (23.9-71.1)	54.7 (12) (21.7-72.9)	NS
Varones	38 (69.1%)	21 (72.4%)	17 (65.4%)	NS
<b>Número de trasplante</b>				
1º TR	44 (80%)	23 (79.3)	21 (80.8)	NS
2º TR	10 (18.2%)	6 (20.7)	4 (15.4%)	
3º TR	1 (1.8%)	0	1 (3.8%)	
<b>Situación previa al trasplante</b>				
Hemodiálisis	80.4%	86.2%	74.1%	NS
Diálisis peritoneal	8.9%	6.9%	11.1%	NS
ERCA	10.7%	6.9%	14.8%	NS
<b>Tipo de inducción</b>				
No inducción, %	20	0	42.3	.001
Inducción con Timoglobulina, %	60	100	15.4	
Inducción con Basiliximab, %	20	0	42.3	
<b>Histocompatibilidad</b>				
Missmatch, media $\pm$ DE	4.5 $\pm$ 1.1	4.7 $\pm$ 0.8	4.4 $\pm$ 1.3	NS
<b>Comorbilidad, %</b>				
IAM	3.6	3.4	3.8	NS
ACV	7.3	10.3	3.7	NS
EVP	Ninguno	Ninguno	Ninguno	NS
HTA	92.7	100	84.6	NS
DM	43.6	48.3	38.5	NS

Nota. Resultados presentados como n (%) al menos que se especifique lo contrario.  
 Abreviaciones: DBD, trasplante de donante de muerte cerebral; cDCD, trasplante de donante tras muerte circulatoria controlada; TR, trasplante renal; IAM, infarto agudo de miocardio; HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; ACV, accidente cerebrovascular; ERCA, Enfermedad renal crónica avanzada, EVP, enfermedad vascular periférica, DE, desviación estándar.

Tabla 10. Datos demográficos y clínicos de los receptores de trasplante renal.

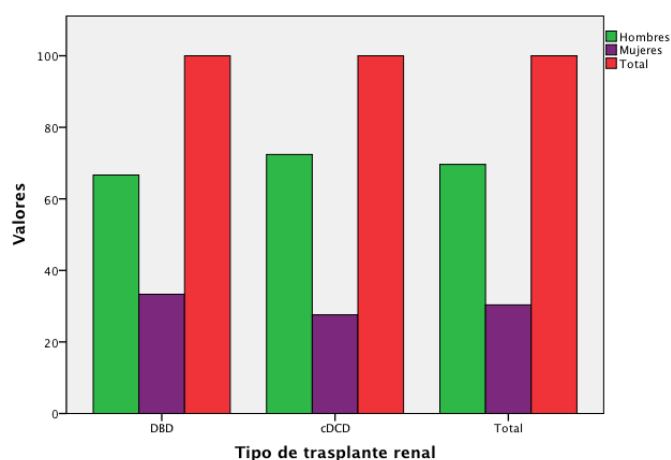
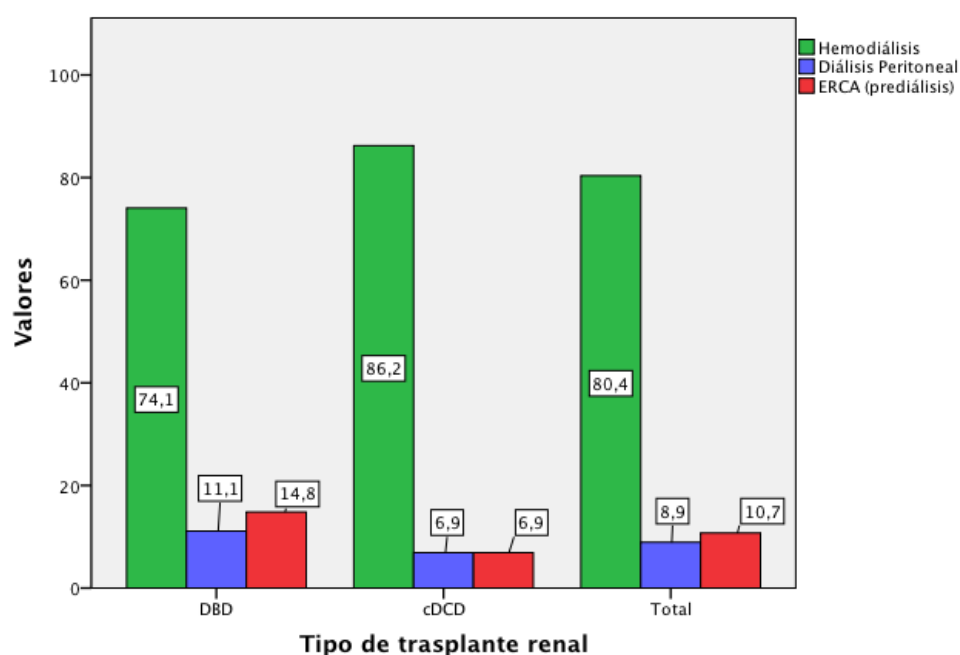


Figura 22. Porcentaje de pacientes según el tipo de trasplante y el sexo del receptor. DBD, donante de muerte encefálica; cDCD, donante tras muerte circulatoria

La mayoría de los receptores, 80.4%, estaban en hemodiálisis previamente al trasplante (cDCD, 86.2%; DBD, 74.1%), el 8.9% en diálisis

## RESULTADOS SEGUNDO BLOQUE

peritoneal (cDCD, 6.9%; DBD, 11.1%), y solo un 10.7% proceden de la consulta ERCA (cDCD, 6.9%; DBD 14.8%), recibiendo un trasplante renal anticipado.

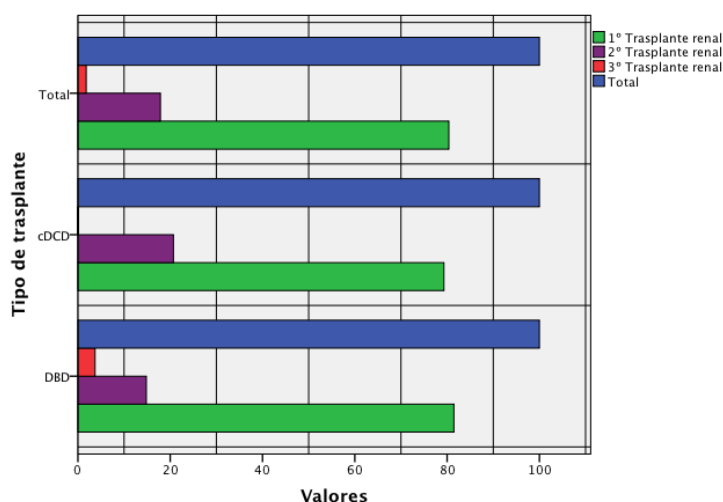


**Figura 23. Porcentaje de receptores según el tipo de trasplante y su situación clínica previa al trasplante renal. DBD, donante de muerte encefálica; cDCD, donante tras muerte circulatoria**

Para el 80.0% del total de receptores fue su primer trasplante renal (cDCD 79.3%, DBD 80.8%), para el 18.2% el segundo (cDCD 20.7, DBD 15.4) y 1.8% el tercero (ninguno de ellos en el grupo cDCD y 3.8% en el grupo DBD). Aunque durante el periodo analizado se realizaron varios trasplantes multiorgánicos (n=3), en este análisis comparativo fueron excluidos.

**Comentado [PLS1]:** En la figura pones DBD en vez de DBD . pie de pag te lo he dejado como DBD... como si figura fuera un error.

## RESULTADOS SEGUNDO BLOQUE



*Figura 24. Porcentaje de receptores según el tipo de trasplante y el número de trasplante. DBD, donante de muerte encefálica; cDCD, donante tras muerte circulatoria*

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular y comorbilidad, ambos grupos son similares; el 3.6% de todos los receptores tienen antecedentes de IAM, en cDCD el 3.4% y en DBD el 3.8%. Un 7.3% ha sufrido un ACV, en mayor proporción los receptores cDCD con un 10.3% y los DBD solo con un 3.7% si bien no hay diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ). Como es de esperar el 92.7% de los pacientes tenían HTA diagnosticada antes del trasplante, en cDCD el 100% y en DBD el 84.6%. El 43.6% son diabéticos, el grupo cDCD 48.3% y DBD 38.5% (NS).

No se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a grado de compatibilidad HLA ( $n^{\circ}$  de *missmatch*); el total de los receptores tienen un *missmatch* medio de 4.5 (DE 1.1), cDCD 4.7 (DE 0.8); DBD 4.4 (DE 1.3).

## RESULTADOS SEGUNDO BLOQUE

No se han encontrado diferencias significativas comparando ambos grupos en relación a los factores de riesgo cardiovascular o proporción de trasplantes (pacientes de alto riesgo inmunológico) tal como se describe en la Tabla 5.

La etiología de ERC de los receptores se muestra en la tabla 9. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar los receptores cDCD vs DBD en cuanto a edad, sexo, etiología de ERCA o número de trasplantes previos.

Etiología	DBD <i>n</i>	cDCD <i>n</i>	Total
Nefroangioesclerosis	4 (15.4%)	10 (34.5%)	14 (25.4%)
Nefropatía diabética	5 (19.2%)	2 (6.8%)	7 (12.7%)
Poliquistosis renal	5 (19.2%)	2 (6.8%)	7 (12.7%)
Enfermedad glomerular	5 (19.2%)	5 (17.2%)	10 (18.1%)
Nefropatía tubulointersticial	2 (7.7%)	4 (13.8%)	6 (10.9%)
Malformación Urológicas	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
No filiada	4 (15.4%)	6 (20.7%)	10 (18.1%)
<b><i>n</i></b>	<b>26</b>	<b>29</b>	<b>55</b>

Nota. Resultados presentados como *n* (%) al menos que se especifique lo contrario.  
Abreviaciones: cDCD, trasplantes con donante tras muerte circulatoria controlada; DBD,

Tabla 11. Etiología de la ERC de los receptores de trasplante renal.

### 6.3 Descripción del trasplante

El 100% de los receptores cDCD recibieron inducción con Timoglobulina y triple terapia con Prednisona, micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico e inhibidores de la calcineurina (introducción entre el 3º a 6º día del trasplante), en cambio, los receptores DBD solo recibieron inducción con Timoglobulina un 15.4% por presentar alto riesgo inmunológico, con Basiliximab 42.3%, por

## RESULTADOS SEGUNDO BLOQUE

recibir injertos de donantes con criterios ampliados, junto con triple terapia; el restante 42.3% solo recibió triple terapia inmunosupresora sin terapia de inducción ( $p < 0.001$ ).

El 5.5% del total de receptores presentaron un fallo primario del injerto, 1 (3.4%) en cDCD y 2 (7.7%) en DBD. La función retrasada del injerto se observó en el 40% de los receptores, siendo mayor en el grupo cDCD con 15 pacientes (51.7%) frente al grupo DBD con 7 pacientes (26.9%) ( $p < 0.05$ ).

Variable	Total	cDCD	DBD	Valor P
<i>n</i>	55	29	26	
<b>Resultados clínicos</b>				
TIF, h, media $\pm$ DE (rango)	7.9 $\pm$ 0.5 (1-22)	8 $\pm$ 5.0 (2-21)	7.9 $\pm$ 5.0 (1-22)	NS
PGF	3 (5.5%)	1 (3.4%)	2 (7.7%)	NS
DGF	22 (40%)	15 (51.7%)	7 (26.9%)	.05
Continúan trasplantados, <i>n</i>	48	27	21	
Transferencia a HD, <i>n</i>	3	0	3	NS
Exitus, <i>n</i>	1	1	0	

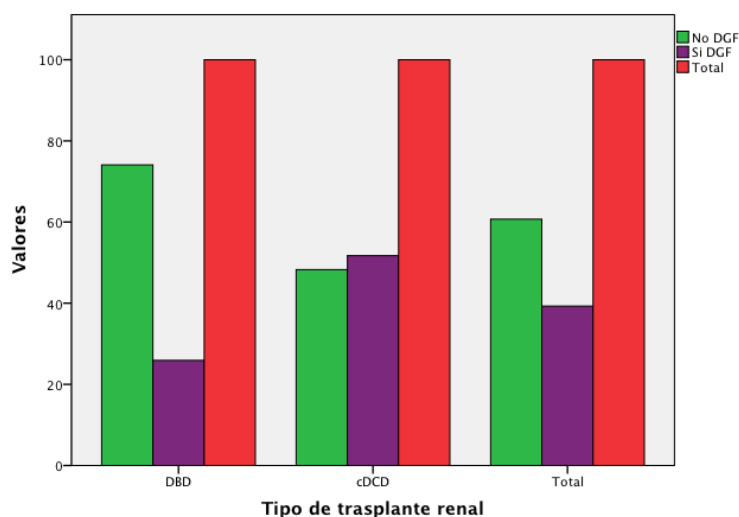
Nota. Resultados presentados como *n* (%) al menos que se especifique lo contrario.

Abreviaciones: TIF, tiempo de isquemia fría; PGF, fallo primario del injerto; DGF, retraso en la función del injerto; HD, hemodiálisis; DE, desviación estándar.

**Tabla 12. Resultados clínicos sobre la evolución del trasplante donante tras muerte circulatoria controlada (cDCD) y donante de muerte cerebral (DBD).**

El tiempo de isquemia fría prácticamente igual en ambos grupos con una media de 7.9 horas (DE, 0.5; rango, 1-22), el grupo cDCD 8 horas (DE, 5; rango, 2-21) y los trasplantes DBD 7.9 horas (DE, 5; rango 1-22), sin diferencias significativas.

## RESULTADOS SEGUNDO BLOQUE



*Figura 25. Porcentaje de pacientes con Función Retrasada del Injerto. Abreviaturas: cDCD donante tras muerte circulatoria controlada; DBD: donante de muerte cerebral.*

Al analizar las complicaciones urológicas en ambos grupos, 24 (34.3%) receptores no han presentado ninguna complicación (cDCD:12 vs DBD: 12) por igual en ambos tipos de trasplantes. 31 receptores con 1 o más complicaciones (9 receptores con 2 complicaciones y 3 receptores con 3 complicaciones el resto solo 1 complicación urológica). La complicación más frecuente es el linfocelo representando un 25.4% del total (cDCD 22.2% vs DBD 17.6%), similar en ambos grupos y los problemas de tipo vascular (estenosis o trombosis arteria renal, estenosis o trombosis venas extra renales), que representan un 12.7% por igual en ambos tipos de donante cDCD y DBD.

**Comentado [PLS2]:** Revisa el porcentaje... si son 14/55 = 25.4 y no 20% que ponías... entonces el % de DCD y DBD también hay q cambiarlo. Si no tienes el % bueno, quita la n de todos y listo. Asi no se ve q te falta alguno.



## RESULTADOS SEGUNDO BLOQUE

No ha habido diferencias significativas al comparar en ambos grupos, cDCD vs DBD, la serología para VHB, VHC y VIH. Solo un paciente VIH positivo en los receptores DBD, sin complicaciones en el trasplante; dos pacientes con serología positiva para VHB en el grupo DBD, también sin complicaciones. 3 pacientes VHC positivo en los receptores DBD frente a 2 en los trasplantes cDCD. El 70.9% de los receptores no ha sufrido ninguna infección en los dos años de seguimiento (cDCD 65.5 vs DBD 76.9). Tabla 11.

Variable	Total	cDCD	DBD	Valor P
<i>n</i>	55	29	26	
<b>Serología antes del trasplante renal</b>				
VHC +	5 (8.9%)	2 (6.9%)	3 (11.1%)	NS
VHB +	2 (3.6%)	Ninguno	2 (7.4%)	NS
VIH +	1 (1.8%)	Ninguno	1 (3.7%)	NS
<b>Infección por CMV durante el trasplante renal</b>				
Ninguna Infección	39 (70.9%)	19 (65.5%)	20 (76.9%)	NS
1 infección desde el TR	12 (21.8%)	8 (27.6%)	4 (15.4%)	NS
2 infecciones desde el TR	2 (3.6%)	1 (3.4%)	1 (3.8%)	NS
3 infecciones desde el TR	2 (3.6%)	1 (3.4%)	1 (3.8%)	NS

Nota. Resultados presentados como n (%) al menos que se especifique lo contrario.  
 Abreviaciones: VHC, virus hepatitis B; VHB, virus hepatitis B; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana adquirida; CMV, citomegalovirus; TR, trasplante renal.

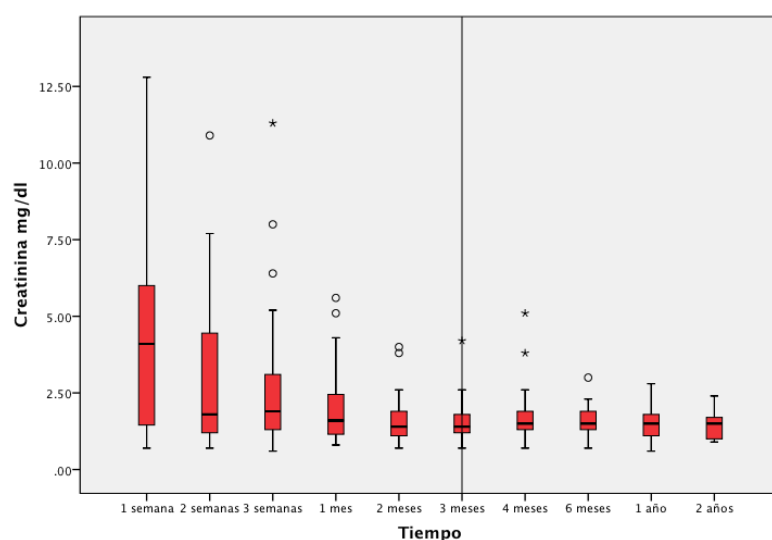
**Comentado [PLS3]:** No aparece en texto nada de la serología.

**Tabla 13. Serología de los receptores renales antes del trasplante y número de infecciones durante los dos años de seguimiento. cDCD donante tras muerte circulatoria controlada; DBD: donante de muerte cerebral.**

La creatinina (Cr) más baja alcanzada durante el primer año fue de 1.4 mg/dl (DE 0.6; rango 0.7-4.2) para el total de pacientes, sin diferencias entre ambos grupos, cDCD 1.4 (DE 0.7) vs DBD 1.4 (DE 0.4), p 0,27. La evolución de la creatinina ha sido más lenta en el grupo cDCD con valores de Cr en la tercera semana de cDCD 3.2mg/dl [rango 0,7-11,3] vs DBD 1,9 mg/dl [rango 0.6-5.1], (p 0.04) aunque son equiparables a partir del tercer mes: DBD Cr 1,5 mg/dl [rango

## RESULTADOS SEGUNDO BLOQUE

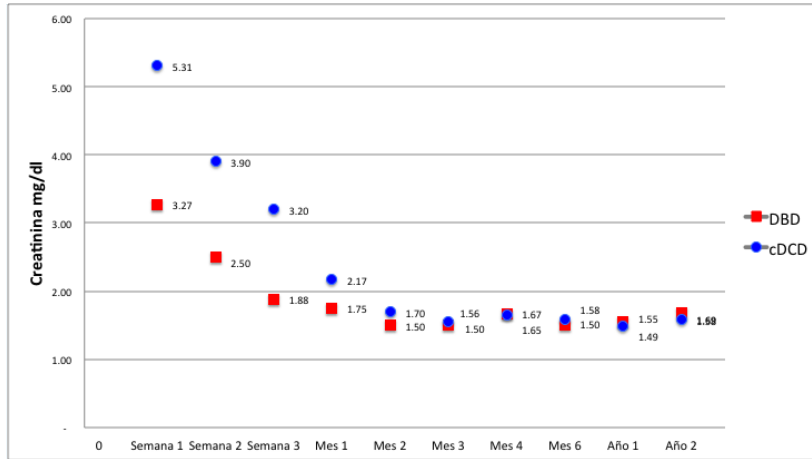
0,7-4,2] y cDCD 1,6 mg/dl [rango 0,7-4,2] y se mantienen sin diferencias durante todo el periodo de seguimiento.



*Figura 26. Evolución de la creatinina de todos los pacientes trasplantados durante 2011-2012 en el Hospital Universitario Puerta de Hierro. cDCD donante tras muerte circulatoria controlada; DBD: donante de muerte cerebral. Se indica con un \*/° los valores extremos.*

La proteinuria expresada como cociente albúmina/creatinina en orina (ACR por sus siglas en inglés) a los dos años fue de 142.53 mg/g (DE 275.65); no se encontraron diferencias de CAC entre ambos grupos (cDCD 128.2 mg/g [rango 2.7-1000] vs DBD 162.13 mg/g [rango 6.5-1000], p: NS).

## RESULTADOS SEGUNDO BLOQUE



Comentado [PLS4]: Puedes cambiar DBD por DBD?

Figura 27. Evolución de las cifras medias de creatinina por grupos, cDCD y DBD, de los pacientes trasplantados durante 2011-2012. cDCD donante tras muerte circulatoria controlada; DBD: donante de muerte cerebral.

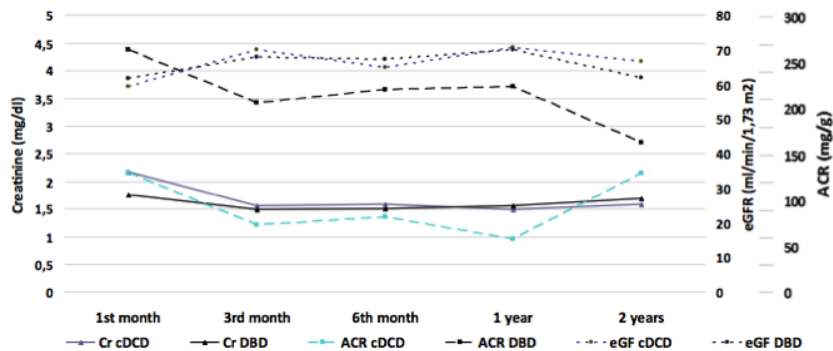


Figura 28. Comparación de las cifras de creatinina sérica y cociente albúmina/creatinina (ACR) y filtrado glomerular estimado (eGF) entre TR cDCD y DBD. Figura publicada en Transplantation Proceedings. Anexo 6.

# RESULTADOS SEGUNDO BLOQUE

	Trasplantes cDCD					Trasplantes DBD					Total					
Creatinina mg/dl	Media	Mediana	SD	min-max	p25-p75	Media	Mediana	SD	min-max	p25-p75	Media	Mediana	SD	min-max	p25-p75	p
1ª semana	5.32	5.3	3.52	0.9-12.8	1.35-8.65	3.27	2.95	1.95	0.7-6.8	1.45-4.90	4.27	4.1	2.98	0.7-12.8	1.4-6.1	0.026
2ª semana	3.9	3.8	2.86	0.8-10.9	1.10-6.5	2.15	1.7	1.33	0.7-5.4	1.20-2.80	3.07	1.8	2.41	0.7-10.9	1.2-4.5	0.013
3ª semana	3.21	2.2	2.68	0.7-11.3	1.3-4.2	1.88	1.55	0.97	0.6-	1.25-2.40	2.56	1.9	2.12	0.6-11.3	1.3-3.1	0.044
1ª mes	2.17	1.6	1.32	0.9-5.6	1.05-3.1	1.75	1.6	0.75	0.8-3.7	1.10-2-30	1.98	1.6	1.11	0.8-5.6	1.1-2.5	NS
2ª mes	1.70	1.45	0.83	0.7-4.0	1.10-2.17	1.50	1.4	0.41	0.9-2.5	1.25-1.73	1.61	1.4	0.68	0.7-4.0	1.1-1.93	NS
3ª mes	1.56	1.4	0.67	0.7-4.2	1.2-1.8	1.49	1.5	0.41	0.8-2.3	1.17-1.80	1.53	1.4	0.57	0.7-4.2	1.2-1.8	NS
4ª mes	1.69	1.5	0.62	0.7-3.8	1.3-2.0	1.67	1.5	0.87	0.8-5.1	1.20-1.90	1.66	1.5	0.73	0.7-5.1	1.25-1.9	NS
6ª mes	1.58	1.5	0.46	0.7-3.0	1.2-1.9	1.50	1.5	0.41	0.8-2.3	1.25-1.73	1.55	1.5	0.43	0.7-3.0	1.27-1.90	NS
1ª año	1.49	1.5	0.41	0.6-2.2	1.17-1.83	1.55	1.6	0.55	0.7-2.8	1.00-1.90	1.52	1.5	0.47	0.6-2.8	0.96-1.85	NS
2ª año	1.58	1.57	0.55	0.71-3.13	1.17-1.80	1.69	1.5	0.69	0.9-3.5	1.10-1.96	1.62	1.5	0.61	0.7-3.5	1.10-1.93	NS
CAC g/mg	Media	Mediana	SD	min-max	p25-p75	Media	Mediana	SD	min-max	p25-p75	Media	Mediana	SD	min-max	p25-p75	p
1ª mes	128.97	60.06	182.98	8.24-728	28.55-108.95	262.29	135	446	8.9-1809	32-217.12	193.92	73.9	339.89	8.24-1809	32-181	NS
2ª mes	90.16	52.35	103.71	17.26-400	26.62-89.75	266.44	72.10	575.38	5.9-2468	14.22-219.40	167.73	60	394.49	5.9-2468	23.95-142.07	NS
3ª mes	72.73	31.35	81.24	5-305	17.65-113	205.27	64.50	372.94	6.7-1657	12.57-209.75	133.47	46	264.78	5-1657	15.55-122.22	NS
6ª mes	81.30	26.90	131.64	2.1-573	9.89-79.80	219.28	36	385.29	4.3-1438	12.38-188.25	142.01	28.55	279.21	2.1-1438	10-114.50	NS
1ª año	57.29	12.2	103.53	2.3-449	6.45-49.60	222.49	39.13	444.02	5.7-1958	11.50-283.50	127.59	24.5	307.09	2.3-1958	9.1-99	NS
2ª año	128.20	14.49	278.79	2.7-1000	9.17-69.52	162.13	38	277.63	6.5-1000	10.30-176.20	142.53	17.64	275.65	2.7-1000	10-122.15	NS

Tabla 14. Evolución de las cifras de creatinina y CAC en ambos, trasplantes cDCD y DBD durante los dos años de seguimiento. cDCD donante tras muerte circulatoria controlada; DBD: donante de muerte cerebral.

## RESULTADOS SEGUNDO BLOQUE

Al final del seguimiento 3 pacientes perdieron el injerto, pasando a hemodiálisis, todos del grupo DBD: 2 por rechazo agudo y 1 por nefrectomía por tumor. Sólo un receptor ha fallecido en el periodo de seguimiento en el grupo cDCD por muerte súbita en domicilio. Los restantes 48 receptores continúan vivos y con injerto funcional (cDCD 27; DBD 21). El seguimiento medio del grupo cDCD ha sido de 3.0 años y de 2.8 años en el grupo DBD. A los dos años, la probabilidad de supervivencia del paciente estimada por el método de Kaplan-Meier es de 98.0% y la del injerto del 94.2%, sin diferencias significativas en ambos grupos. Dado el escaso número de eventos registrados (3 fallos de injerto y 1 muertes), no se pueden realizar estudios de supervivencia, ni de paciente ni de injerto con muerte censurada.

El mejor modelo multivariante de regresión logística para estimar la OR de la incidencia de DGF incluye como variables: el tipo de trasplante (cDCD OR 2,9 [0,9-9]; p 0,07 vs DBD) corregido por el tipo de inducción empleado (Timoglobulina (OR 4,8 [0,9-25,6]; p 0,07 y Basiliximab (OR 1,7 [0,2-12,8]; p 0,06) frente al no uso de inducción).

No hemos encontrado diferencias entre los dos métodos de canalización/abordaje quirúrgico para los resultados de DGF, PGF ni supervivencia. El pequeño tamaño muestras no nos permite analizar efectos de las pautas de inducción en los resultados.

### 6.3.1 Impacto del programa en la actividad de trasplante renal

La implementación del programa de trasplantes cDCD en nuestro hospital ha significado un aumento importante sobre el número total de trasplantes renales, como se puede observar en la figura 29, prácticamente se ha duplicado el número de trasplantes desde el año 2010 hasta el 2016, que a pesar de ser un número bajo, ha producido una disminución del número de pacientes en lista de espera.

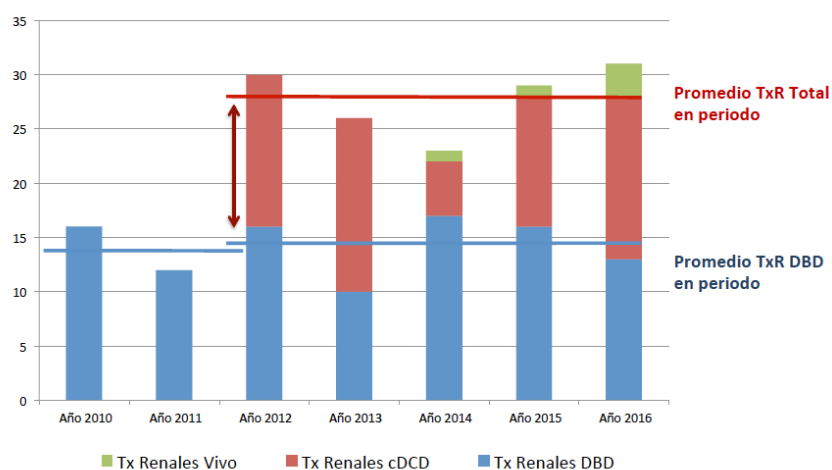


Figura 29. Número de trasplantes renales en el Hospital Puerta de Hierro desde 2010 a 2016.

## **7 Resultados Tercer Bloque: Estudio multicéntrico de los resultados de los programas de cDCD en España (Proyecto GEODAS)**

### **7.1 Descripción de los donantes y el proceso de donación**

En total se incluyen 335 donantes en muerte circulatoria controlada de los 18 hospitales pertenecientes al grupo GEODAS 3.

La edad media de los donantes fue de 57.7 años con una desviación estándar de 12.0. La mediana de edad es de 57.5 años con un intervalo intercuartílico entre 50.1 y 65.5 años. La mayoría de los donantes son hombres (68.4%).

Los pacientes estaban ingresados en las unidades de cuidados críticos por diversos motivos y habían alcanzado una situación irreversible con una decisión firme de su equipo clínico habitual de suspensión de las medidas de soporte vital. La patología causante de la situación clínica era: un 71.3% por accidente cerebrovascular o infarto agudo de miocardio un 22.7% patología pulmonar (neumonía, insuficiencia respiratoria) traumatismo 2.7% intoxicación 2.0% y otras causas 7.8 %, tal y como se muestra en la tabla 7.

## RESULTADOS TERCER BLOQUE

Variable	cDCD
<b>Donantes</b>	
<b>Demográficos</b>	
<i>n</i>	335
Edad, años, media $\pm$ DE (rango)	57.7 $\pm$ 12 (2-86)
<b>Datos clínicos</b>	
Cr, media $\pm$ DE (rango) mg/dl	0.74 $\pm$ 0.4(0.1-3.8)
CAC, media $\pm$ DE (rango) g/mg	9.1 $\pm$ 40(0.01-224)
Causa de fallecimiento	
Cardiovascular	71.3%
Respiratoria	22.7%
Traumatismo	2.7%
Intoxicación	2.0%
Otras causas	7.8%
Abreviaciones: Cr, creatinina sérica; CAC, cociente albúmina creatinina; DE, desviación estándar.	

*Tabla 15. Datos demográficos y analíticos de los donantes muerte cardiaca (cDCD) en el estudio GEODAS 3.*

La comorbilidad asociada relevante para el proceso de trasplante era: un 36.7% de pacientes con diagnóstico previo de hipertensión arterial, un 7.2% con diagnóstico de diabetes mellitus.

La serología para VHB es positiva en un 0.9% de los receptores, 1.8% para el VHC y un 1.1% para el VIH. El 59.7% de los donantes tiene una con serología positiva para CMV, 25.6% de los trasplantes tenían una serología, R-/D+, receptor negativo y donante positivo para CMV.

En cuanto a la función renal de los donantes, tenían una creatinina sérica media de 0.7 mg/dl (DE 0.4) con un rango entre 0.3 y 2.1 mg/dl. La mediana de creatina sérica fue de 0.67 mg/dl con intervalo intercuartílico de 0.49 a 0.89 mg/dl. El Cociente Albumina Creatinina fue de 9.1 (DE 40.0); rango 0.01 y 224.



## RESULTADOS TERCER BLOQUE

En total se han realizado biopsias pre trasplante en un 36.7% de los donantes.

En su conjunto un 25.6% de los donantes tenían una edad superior a los 65 años, que era el punto de corte superior en el planteamiento de apertura de los programas y hasta un 45.3% de los donante cumplían los requisitos para ser considerados donantes de criterios expandidos, es decir, edad mayor de 60 años o mayor de 50 años con dos de tres factores de riesgo (HTA, causa de muerte CV, y  $Cr > 1.5 \text{ mg/dl}$ )

En cuanto al proceso de donación se ha realizado laparotomía rápida con preservación estática en frío en un 62 %, canulación “antemortem” con catéter de triple luz perfusión fría en un 16% y en el resto perfusión normo térmica con oxigenación ECMO.

La extracción fue sólo renal en el 64.7% de los casos y multiorgánica en el resto. La tendencia evolutiva a lo largo del tiempo ha sido hacia el incremento de las extracciones multiorgánicas, prácticamente testimoniales el primer año y hacia un mayor uso de los modelos de perfusión con máquina.

El enfoque del presente análisis es eminentemente nefrológico y no de coordinación de trasplante ni generación de órganos. Por ello no disponemos de información sobre la tasa de negativas familiares, los donantes potenciales no efectivos, la rentabilidad en la consecución de otros órganos ni de datos precisos de proceso previo a la extracción: duración del periodo agónico, isquemia templada funcional , evolución de tensión arterial y/o saturación de oxígeno post-extubación.

### RESULTADOS TERCER BLOQUE

En total se han obtenido 670 riñones procedentes de 335 donantes, del total de injertos renales extraídos, 38 se han cedido y trasplantado en otros centros, 25 se han cedido y no se han podido trasplantar (se desconoce la causa) y 39 se han perdido en el seguimiento, como resultado quedan 566 riñones que se han trasplantado en los 18 hospitales trasplantadores.

Por tanto, disponemos de un total de 389 trasplantes renales realizados en nuestro grupo de estudio.

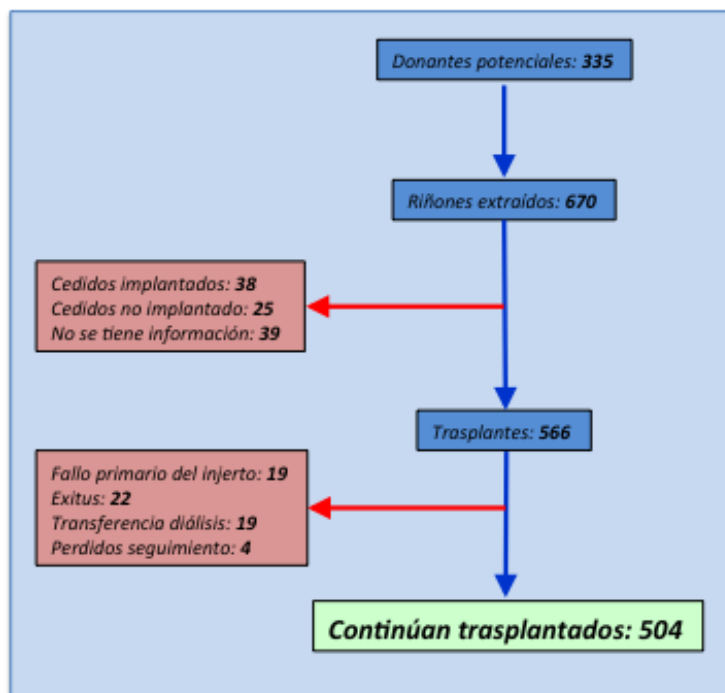


Figura 30. Diagrama de flujo de los donantes de trasplante renal cDCD en el estudio GEODAS 3. Número total de donantes potenciales, riñones extraídos, implantados y que continúan trasplantados.

## 7.2 Descripción de los receptores y el proceso de trasplante:

566 receptores en total, con una edad media de 56.5 (DE  $\pm 12.0$ ), rango: 19.0-83.0; el 25.4% (144) son mayores de 65 años. El 68.4% son varones, 1.4% de raza negra (n 8). El tratamiento renal sustitutivo previo es 75.4% hemodiálisis y 19.7% diálisis peritoneal; un 4.4% vienen de consulta pre-diálisis (n 25) y 0.5% de trasplante renal previo sin paso por diálisis ( tabla 14).

La principal etiología es la Enfermedad glomerular, 17.5%, seguida por Poliquistosis renal, 14.4% y Nefropatía diabética, 13.8%. Hasta un 20.7% de etiología no filiada y el restante 33.6% incluye nefroangioesclerosis, nefropatía intersticial, enfermedades sistémicas, hereditarias o la necrosis cortical.

Para la mayoría de los receptores (91.9%) es el primer trasplante renal, pero para alguno es su cuarto trasplante ( para el 7.3% es su 2º trasplante y para el 0.9% su 3-4º trasplante (n=5)).

El 10.8% de los receptores sufre algún tipo de riesgo cardiovascular, el 85.9% tiene algún grado de hipertensión arterial y el 32.1% de los pacientes trasplantados son diabéticos.

Como es de esperar la gran mayoría de los pacientes trasplantados tienen una serología viral negativa; sin embargo, el 1.8% tiene una serología positiva para VHC, 0.9% para VHB y 1.1% para el VIH

El grupo sanguíneo más predominante es el grupo 0, con 42.2%; 44.8% del grupo A, 9.3% del grupo sanguíneo B y finalmente un 3.5% del grupo AB

## RESULTADOS TERCER BLOQUE

El HLA-mismatch tiene de media de 3.9 incompatibilidades (DE 1.32); rango: 0-6, ninguno de los receptores presentó un PRA >90%.

El tratamiento inmunosupresor incluye una terapia de inducción del 99.3%: Timoglobulina 67 % y Basiliximab 32.3%, lo que deja 4 pacientes que no han precisado tratamiento inmunosupresor con inducción. Está asociado a una triple terapia de prednisona, micofenolato de mofetilo/ácido micofenólico y tacrólimus en un 91.3% o mTOR en un 6.5% (tabla 15).

**Comentado [PLS5]:** Te te puesto 91.35 en terapia combinada por q si solo un 91.3% toman MMF no puedes tener una combinada de 91.9

## RESULTADOS TERCER BLOQUE

Variable	cDCD
<b>Demográficos</b>	
<i>n</i>	566
Edad, años, media $\pm$ DE (rango)	56.5 $\pm$ 12 (19-83)
>65 años	144 (25.4%)
Varones	68.4%
Raza negra	8 (1.4%)
<b>Datos clínicos antes del trasplante renal</b>	
<b>Grupo sanguíneo</b>	
Grupo "O"	42.2%
Grupo "A"	44.8%
Grupo "B"	9.3%
Grupo "AB"	3.5%
<b>Tratamiento previo al trasplante</b>	
Hemodiálisis	75.4%
Diálisis peritoneal	19.7%
Prediálisis	4.4%
Trasplante renal	0.5%
<b>Etiología de la ERC</b>	
Enfermedad glomerular	17.5%
Poliquistosis renal	14.4%
Nefropatía diabética	13.8%
Nefroangioesclerosis	12.2%
Nefropatía intersticial	11.1%
Enfermedad sistémica	2.1%
Hereditaria	1.5%
Necrosis cortical	0.2%
No filiada	20.7%
Otras	6.4%
<b>Número de trasplante</b>	
1º trasplante renal	91.9% (n 520)
2º trasplante	7.3% (n 41)
3-4º trasplante	0.88% (n 5)
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>	
Riesgo cardiovascular	10.8%
Hipertensión arterial	85.9%
Diabetes mellitus	32.1%
<b>Serología viral antes del trasplante</b>	
Virus hepatitis C	1.8%
Virus hepatitis B	0.9%
VIH	1.1%
Abreviaciones: ERC, enfermedad renal crónica; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana adquirida	

*Tabla 16. Información demográfica y datos clínicos de los receptores de trasplante cDCD en el estudio GEODAS 3.*

### 7.3 Resultados clínicos

A continuación, se presenta un resumen de los principales datos clínicos del trasplante cDCD en el estudio GEODAS 3.

Variable	cDCD
<b>Datos clínicos del trasplante</b>	
Tiempo de isquemia fría, media±DE(rango) hrs	12.3±6.5 (1-30)
Tiempo de isquemia caliente, media±DE(rango) min	26.5±15.6 (5-90)
Tiempo de DGF, media (rango) días	12.2 (1-94)
DGF n %	239 (47.5%)
PGF n %	19 (3.36%)
Tratamiento inmunosupresor	
Esteroides	95.4%
Tacrólimus	91.9%
Micofenolato de mofetilo/Ácido Micofenólico	91.3%
mTOR	6.5%
Inducción Timoglobulina	67% (n 379)
Inducción Basiliximab	32.3% (n 183)
Sin inducción	0.7% (n 4)
<b>HLA</b>	
HLA mismatch score, media±DS(rango)	3.9±1.32 (0-6)
HLA-A, media±DE	1.3±0.7
HLA-B, media±DE	1.4±0.7
HLA-DR, media±DE	1.2±0.6
<b>Serología CMV D/R</b>	
D-R-	9.2%
D+R+	54%
D-R+	25.6%
D+R-	11.13%
Número de TR	1.1 (1-4)
RA 3 primeros meses	0.17 (0-1)
<b>Seguimiento y evolución</b>	
Tiempo seguimiento (años)	1.7 (0-6.6)
Salidas/pérdida de seguimiento	
Muertes	3.9%
Pasan a diálisis (incluye PGF)	6.7%
HD/DP	6.0/0.7%
Pérdida de seguimiento por traslado	0.4%
Siguen trasplantados	89.1%
Resultados expresados en media±DE y rango (). Abreviaciones: HLA, antígeno leucocitario humano; TR, trasplante renal; RA, rechazo agudo. D, donante; R, receptor; HD, hemodiálisis; DP, diálisis peritoneal; PGF, fallo primario del injerto; DE, desviación estándar.	

Tabla 17. Resultados clínicos de la evolución del trasplante cDCD en estudio GEODAS 3.

### 7.3.1 Fallo primario del injerto

En cuanto a la función del injerto renal, 19 pacientes, 3.36% ha presentado un fallo primario del injerto (PGF). Las causas de PGF son principalmente quirúrgicas, un 63% por trombosis vascular (trombosis arterial 31.6% y trombosis venosa 31.6%), un 10.2% se debían a un rechazo agudo humoral, otro 10.2% a una mala perfusión del injerto renal y el restante 10.2% (n 2) por fallecimiento en el peri operatorio; en un caso no consta la causa de fallo primario. Teniendo en cuenta la evolución de la “pareja” del injerto renal contralateral, de los 19 injertos contralaterales que han presentado PGF, 11 de ellos no han tenido ninguna complicación, 1 pasó a diálisis, 1 falleció, 2 injertos del mismo donante han presentado un fallo primario del injerto y no tenemos datos de seguimiento de los restantes 4 injertos contralaterales. Los receptores que han presentado un fallo primario del injerto tenían un tiempo de isquemia fría más alto (18.8 vs11.7;  $p=0.03$ ). La causa de fallo primario es principalmente quirúrgica. No se han encontrado diferencias entre haber tenido PGF y serología CMV D/R, sexo donante, tratamiento con inducción, receptor diabético, situación previa al trasplante renal, sexo, donante anciano, HTA del donante, VIH, VHB, VHC o edad del receptor.

Se han encontrado diferencias en cuanto al porcentaje de donantes con DM; del grupo de pacientes con PGF el 37.5% eran diabéticos, mientras que solo el 16% eran diabéticos en el grupos de receptores que no han tenido un PGF.

El análisis de regresión logística identifica como principal factor de riesgo de fallo primario de injerto la isquemia fría, siendo la odd ratio (OR) 3.7 [1.20-

**Comentado [PLS6]:** Esto es así? De los 19 fallos primarios, solo tenemos datos de 4 y los 4 van mal? Me suena q el resto iban bien, pero no se si es con mas datos o no... revísalo porq si no estamos diciendo q, con los datos q tenemos, la pareja de los fallos primarios fue mas en todos los casos.

## RESULTADOS TERCER BLOQUE

11.61] para aquellos trasplantes con más de 14 horas. Otros factores como edad del donante, edad o comorbilidad del receptor no han sido estadísticamente significativos.

### 7.3.2 Retraso en la función del injerto

El 47.5% de los receptores ha tenido una función retrasa del injerto, la media de días en HD ha sido de 12.2, rango de 1 a 94 días; con una mediana de 9.5 y un rango intercuartílico de 5-15.

No hay diferencias en cuanto al sexo del donante, número de receptores mayores de 65 años, serología positiva para CMV D/R o receptores con DM. Hay un mayor porcentaje de hombres con DGF; 74.2% vs 62.5%,  $p = 0.003$ , más donantes con DM y más receptores con DM (20.1% vs 12.4%,  $p > 0.05$ ). Los pacientes con DGF han recibido más Basiliximab como tratamiento de inducción, 37.1 vs 28.2%,  $p = 0.016$ . Estos pacientes proceden más de HD que el global de TR, 84.2 vs 67.3%,  $p < 0.001$ . Hay más donantes con HTA entre los que tuvieron DGF, 64.6 vs 43.5%,  $p = 0.035$ ; sin embargo, los receptores con DGF no tienen un mayor porcentaje de HTA, 85.4 vs 86.1%,  $p = 0.8$ .

Hay 4 pacientes con rechazo agudo del injerto renal entre los que tuvieron DGF y solo 1 receptor que no. Los trasplantes renales con DGF han precisado más biopsias; el 45.7% (n 122) de los pacientes con DGF han sido biopsiados frente a al 31.4% de los pacientes sin DGF.

Hay un mayor porcentaje de pérdida del injerto renal entre los que han tenido DGF, el 4.1% de los que tienen DGF pasan a diálisis frente al 3.2% de los

**Comentado [PLS7]:** Cual es el % de donantes DM con DGF? Y su p

**Comentado [PLS8]:** Pvalor.

**Comentado [PLS9]:** Tenias también escrita esta frase: Los factores de riesgo pueden influir en el hecho de tener una función retrasa del injerto.

No se bien donde ponértela. Te he subido la frase de HTA junto con el resto de dtos para que queden todos los factores del donante y receptor antes... estos podrain ser la causa del retraso.... Y después los resultados q podrían o no, ser consecuencia de la DGF, pero en ningún caso son causa, al ser posteriores.

**Comentado [PLS10]:** pvalor



## RESULTADOS TERCER BLOQUE

que no, pero las diferencias no son estadísticamente significativas (p 0.57). Además, el 6% de los pacientes con función retrasada del injerto han fallecido contra un 1.8% de los que no han sufrido una DGF (p 0.01).

**Comentado [PLS11]:** dices q hay diferencias, pero estadísticamente no (p 0.6) Te lo redacto como que no las hay!

El mejor modelo multivariante para predecir la DGF incluye edad del donante (OR 1.01 [0.99-1.03] por cada año); tiempo de isquemia fría superior a 14h (OR 1.6 [1.1-2.3]) y proceder de HD (OR 2.04 [1.26-3.31] vs diálisis peritoneal como tratamiento previo).

### 7.3.3 Función renal

Los resultados de la función renal durante el periodo de seguimiento incluyen todos los pacientes con DGF pero no con PGF.

La creatinina sérica nadir, que es la más baja alcanzada durante el seguimiento, es de 1.53 mg/dl  $\pm$  0.8, rango 0.39-8.86. La creatinina al mes ha sido de 2.3 mg/dl  $\pm$  1.3, rango 0.6-9.4; a los 3 meses una creatinina sérica de 1.81 mg/dl  $\pm$  0.88, rango 0.59-10.9. La creatinina en el primer año fue de 1.6 mg/dl (0.9-4.8) y en el segundo año 1.5 mg/dl (0.7-4.9). La mejor Tasa de Filtrado Renal alcanzada, estimada por MDRD-4, fue de 54.9 ml/min  $\pm$  23.93 (4.9-239)

**Comentado [PLS12]:** da la desviación estándar siempre que des una media.

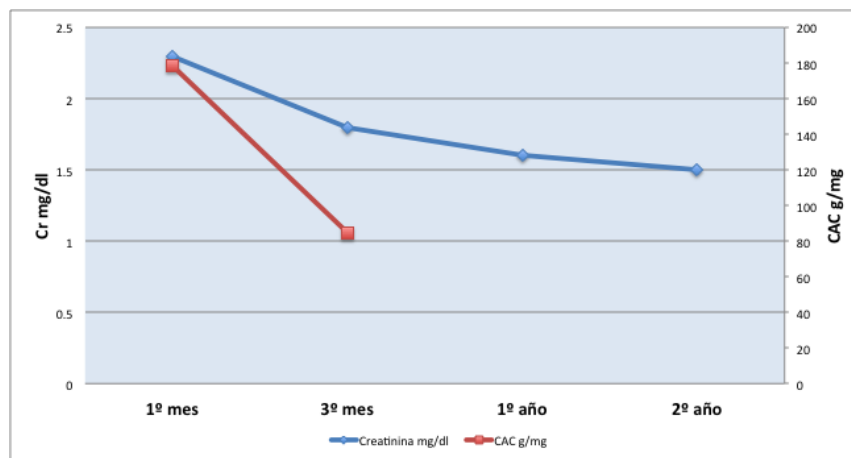
El cociente albúmina/creatinina de los trasplantes renales cDCD ha sido en el primer mes una media de 178.9 mg/g  $\pm$  505.8, rango 0.03-5020, a los 3 meses de 84.78 mg/g  $\pm$  168.4, rango 0.02-1104.

**Comentado [PLS13]:** Te he quitado la tabla 16, q estaba repetida. Era de doantes, tabla 12.

## RESULTADOS TERCER BLOQUE

Variable	cDCD
<b>Donantes</b>	
<b>Demográficos</b>	
<i>n</i>	335
Edad, años, media $\pm$ DE (rango)	57.7 $\pm$ 12 (2-86)
<b>Datos clínicos</b>	
Cr, media $\pm$ DE (rango) mg/dl	0.74 $\pm$ 0.4(0.1-3.8)
CAC, media $\pm$ DE (rango)	9.1 $\pm$ 40(0.01-224)
Causa de fallecimiento	
Cardiovascular	71.3%
Respiratoria	22.7%
Traumatismo	2.7%
Intoxicación	2.0%
Otras causas	7.8%
Abreviaciones: Cr, creatinina sérica; CAC, cociente albúmina creatinina; DE, desviación estándar.	

*Tabla 18. Cifras de creatinina, cociente albúmina/creatinina y porcentaje de biopsias renales en los trasplantes cDCD del estudio GEODAS 3.*



*Figura 31. Evolución de la creatinina sérica y cociente albúmina/creatinina (CAC) de los trasplantes cDCD del estudio GEODAS 3.*

### 7.3.4 Receptores fallecidos

En total de los 566 trasplantes realizados, 22 receptores han fallecido (3.5%); se ha observado un mayor porcentaje de ancianos en los pacientes fallecidos, 52.4 vs 24.9%; han tenido más retraso en la función del injerto con un 76.2% frente a un 47.7% y más factores de riesgo cardiovascular, 28.6 vs 10.1%. Todos los pacientes que han fallecido tenían como tratamiento renal sustitutivo antes del trasplante la hemodiálisis.

Comentado [PLS14]: Pon el pvalor

Comentado [PLS15]: pvalor

Comentado [PLS16]: pvalor

No se han encontrado diferencias significativas en cuanto a CMV, tratamiento de inducción, diabetes mellitus, biopsia renal, serología sanguínea o HTA.

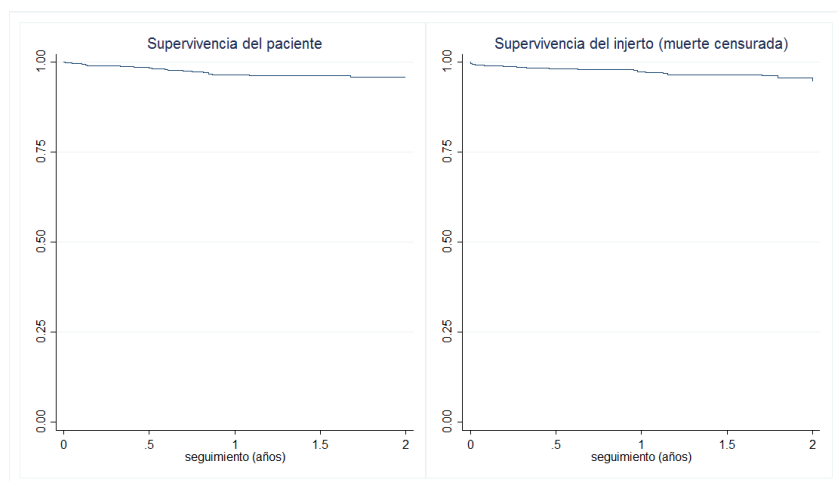
### 7.3.5 Supervivencia del receptor e injerto

Al final del seguimiento, 22 pacientes (3.9%) fallecen con injerto funcionante, 6.7% pasan a diálisis (6.0 % a HD y 0.7% a DP; incluye los fallos primarios del injerto), 0.4 % se pierden en el seguimiento por traslado y 89.1% siguen trasplantados. La supervivencia del paciente, estimada con el método Kaplan-Meier, es, al año del 96.6% y a los 2 años de 95% (Figura 31A).

Comentado [PLS17]: párrafo repetido, lo tienes antes

La tasa de supervivencia del injerto renal con muerte censurada, es al año de 97.6% y a los 2 años de 95.1% (Figura 31B). Solo el 3.4% (19 injertos) han presentado un fallo del injerto con "re-ingreso" a diálisis.

## RESULTADOS TERCER BLOQUE



*Figura 32. Curvas Kaplan Meier de supervivencia de paciente y supervivencia de injerto (muerte censurada)*

## Discusión



## 8 Discusión

El trabajo presentado en esta tesis representa la contribución del grupo de nefrología a una obra que aúna esfuerzos de muchos servicios en nuestro hospital<sup>43</sup>, de muchos hospitales en el estudio multicéntrico<sup>84</sup> y la ONT como trasfondo vertebrador<sup>18</sup>. Por ello debemos comenzar reconociendo el merito compartido de todos los agentes implicados y nuestra participación como una contribución al mismo.

Esta tesis se articula en torno a 3 ejes:

- 1) La revisión bibliográfica y el desarrollo e implantación del proceso de trasplante renal a partir de donantes cDCD.
- 2) El análisis de la experiencia de dos años comparando resultados de los órganos procedentes de la donación de cDCD con la donación de DBD.
- 3) El análisis descriptivo multicéntrico de los programas de cDCD y su comparación con referencias externas o históricas.

Desde una perspectiva global, el diseño y la implantación del programa han sido adecuados, y nos ha permitido aumentar el numero de los TR en el Hospital Universitario Puerta de Hierro. Además, los resultados clínicos son al menos tan buenos como los de DBD y en la referencia extensa del multicéntrico son similares a las referencias históricas del registro de trasplantes y a los de las publicaciones de grupos con mayor experiencia<sup>85</sup>. Todo ello explica el crecimiento imparable del número de donantes cDCD que sitúa a España ya a la cabeza de Europa, con tasas por pmp incluso superiores a países con experiencias de mas de 15 años como el Reino Unido o Belgica<sup>28</sup>

## DISCUSIÓN

Esta valoración globalmente positiva, requiere un análisis detallado de cada uno de sus elementos, y nos dedicaremos a ello integrando los tres ejes de esta tesis en cada uno de los apartados.

Tanto en nuestro estudio en el HUPHM como en el multicéntrico nacional (GEODAS 3) encontramos una incidencia de función retrasada del injerto (DGF) que ronda la mitad de los casos. Esta tasa es la que se refiere habitualmente en los series amplias<sup>86,87</sup> y en los metaanálisis más recientes<sup>88</sup>. En efecto en este metaanálisis publicado en 2014 se incluyen 3.014 trasplantes renales realizados con órganos procedentes de muerte circulatoria y se comparan con 80.684 procedentes de muerte encefálica. La función retrasada del injerto fue más frecuente en el grupo cDCD, con un riesgo relativo de más del doble (OR 2.74, con un intervalo de confianza al 95% de 2.04 a 3.68;  $p < 0.001$ ). Las tasas de DGF que reporta el registro inglés tras 13 años de experiencia con más de 13.000 trasplantes<sup>81</sup> sitúan la incidencia de DGF en uno de cada dos casos. En nuestro estudio multicéntrico GEODAS 3 se mantiene este rango de incidencia de DGF en los diferentes análisis presentados anualmente<sup>89,90</sup>

Sin embargo, tanto en el estudio local como en el multicéntrico, no encontramos que el DGF tenga un impacto en la supervivencia posterior del órgano. Otros grupos reportan resultados similares<sup>84,91,92</sup>. Sin embargo, la aparición de DGF no es un evento banal. Al menos asocia una prolongación del ingreso, incremento de costes por la necesidad de diálisis, pérdida de calidad de vida y necesidad de realizar biopsias por protocolo con su riesgo intrínseco<sup>93-95</sup>. No podemos analizar estos aspectos en nuestras series, pues caen fuera del objetivo del estudio pero sin duda es preferible evitar una DGF.



## DISCUSIÓN

Cabe preguntarse ¿A que se debe esta mayor incidencia de DGF?. El proceso de donación en cDCD es completamente distinto al de DBD. En el caso de cDCD hay un periodo irrenunciable de 5 min de asistolia desde la parada cardiaca y durante ese tiempo el órgano sufre una isquemia caliente. A este tiempo hay que sumar otro periodo indeterminado de perfusión critica o isquemia funcional, como hemos descrito mas arriba. Sin embargo, en el DBD el riñón se encuentra adecuadamente perfundido hasta el clampaje quirúrgico.

El mecanismo de daño por isquemia reperfusión el mecanismo hemodinámico y, sobre todo, inflamatorio que lesiona el epitelio tubular y genera la aparición de DGF. Como veremos a continuación, es más acusado en los donantes cDCD.

Experimentos realizados en roedores demuestran que la evolución de parámetros bioquímicos, mediadores inflamatorios y hemodinámicos son diferentes en ambos tipos de donantes<sup>50</sup>. Según estos autores, aunque en ambos casos se produce una denudación del epitelio tubular, el órgano de DBD pasa por una fase de poliuria, con aumento en la excreción de potasio por la disminución del ATP disponible. Sin embargo en el caso del cDCD se produce una rápida disminución del volumen urinario y una elevación de LDH y otras enzimas intracelulares consecuencia del metabolismo anaeróbico<sup>50</sup>. En otro estudio más reciente, con modelos porcinos, se estudiaron los cambios hemodinámicos, volumétricos, metabólicos, bioquímicos y endocrinos después de la limitación del esfuerzo terapéutico durante 40 minutos. Como resultado, después de la limitación del soporte vital, hubo un inicio rápido de hipoxemia profunda que resultó en hipertensión pulmonar aguda y distensión ventricular derecha. Los

## DISCUSIÓN

tiempos medios de parada circulatoria y asistolia eléctrica fueron  $8\pm 1$  y  $16\pm 2$  minutos, respectivamente. Los cambios hemodinámicos fueron acompañados por una caída rápida en el pH, y el aumento en el lactato sanguíneo, la troponina-T y el potasio. Los niveles plasmáticos de noradrenalina y adrenalina subieron rápidamente con aumentos dramáticos de los niveles de los senos coronarios indicativos de la liberación miocárdica. Concluyen que estos hallazgos dan una idea de la naturaleza y el ritmo de los eventos perjudiciales que ocurren en los órganos a trasplantar y que dan una idea clara del porque se produce tanto el fallo primario como la función retrasada del injerto renal en los trasplantes DCD<sup>51</sup>.

Como discutiremos después, algunas estrategias de perfusión con máquina y oxigenación del circuito (ECMO) pretenden paliar estos efectos<sup>48,83,88,96-98</sup>.

En las mayoría de éstas publicaciones hay un elemento de confusión importante, que no podemos pasar por alto, y es que la definición de DGF no es unívoca. La definición más habitual es la de necesidad de alguna sesión de HD en la primera semana pos trasplante. Por ese motivo se pueden ver incluidos como DGF tanto episodios de sobrecarga hídrica por mal manejo del volumen intravascular (una sola sesión de UF) como auténticas NTA con varias semanas de requerimiento de HD. Para complicarlo aún más los criterios para indicar la hemodiálisis como tratamiento renal sustitutivo no son unívocos entre centros y ni siquiera entre profesionales de un mismo centro.

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio hospitalario tiene la ventaja de estar realizado en un único centro que realiza los TX con los dos tipos de donantes durante el mismo periodo, con protocolos quirúrgicos y de IS similares y con un mismo equipo clínico. Por ello es especialmente adecuado para comparar la incidencia de DGF entre los dos grupos de donación cDCD y DBD. Sin embargo no alcanza suficiente potencia estadística para un análisis de los factores de riesgo asociados.

El estudio GEODAS si dispone de suficiente poder estadístico y una tasa de eventos (DGF) casi del 50%. Hemos testado todos los factores previamente descritos como factores promotores de DGF<sup>80,88</sup>. El modelo de regresión logística más eficiente incluye como variable, la edad del donante, el tiempo de isquemia fría (CIT) y la técnica de tratamiento renal sustitutivo previo. Es decir la DGF es más frecuente en aquellos que proceden de HD que de DP o ERCA; en aquellos que reciben órganos de donante añoso y cuando los tiempos CIT son prolongados.

Ya hemos comentado que la propia definición de DGF como requerimiento de HD hace que la función renal residual pre trasplante sea importante<sup>90</sup>. Esto podría explicar la inclusión en el modelo del tratamiento renal sustitutivo previo, a lo que se suma el hecho de los pacientes en DP suelen ser mas jóvenes y tienen menos comorbilidades que los de HD<sup>3</sup>. Sin embargo el CIT es una constante entre los factores de riesgo en otros estudios como el ingles<sup>85</sup> e, incluso el registro UNOS<sup>99</sup>. Por tanto es un factor modificable que justifica la reorganización de los protocolos del hospital para reducir este CIT.

## DISCUSIÓN

La memoria del grupo cooperativo Madrid Trasplante que incluye nuestro hospital, la Fundación Jiménez Díaz y el Hospital Gregorio Marañón, recoge anualmente los tiempos de isquemia fría (CIT) de cada programa<sup>100</sup>. En 2010 nuestro CIT promedio era de 17.5 horas y se ha ido reduciendo hasta menos de 10 h en 2012. El tiempo global reflejado en nuestro estudio para los años 2012-2013 ronda las 8 horas<sup>84</sup>. Conviene recordar que nuestro servicio de inmunología dispone de sueros históricos que recoge y almacena con periodicidad bimestral. Gracias a ello puede realizar las pruebas cruzadas anticipadamente y acortar tiempos. Solo en los casos dudosos, o en los que haya habido un evento o transfusión posterior al almacenamiento del suero se realiza la prueba cruzada con suero actual.<sup>83</sup>

Otro elemento importante para la aparición de DGF es la toxicidad de la inmunosupresión. Este es el motivo fundamental para la selección de los esquemas de inducción con uso retrasado de Tacrólimus. Tanto las guías británicas como el protocolo de consenso de la ONT recomiendan esta aproximación terapéutica<sup>79</sup>. En nuestra serie el uso de protocolos de inducción es estrictamente universal y se prefiere la Timoglobulina (dos tercios de los casos) reservado los anticuerpos específicos (Basiliximab) para casos de menor riesgo inmunológico o de algún riesgo o contraindicación para el uso de Timoglobulina.

Las guías K-DIGO ® recomiendan el uso de terapias de inducción con un nivel de evidencia 1 A y sugieren el uso de agentes anti linfocitarios murinos (Timoglobulina) para casos de alto riesgo inmunológico y anti receptor de IL-2 monoclonal (Basiliximab) para los de bajo riesgo<sup>101</sup>. No hemos encontrado

## DISCUSIÓN

estudios específicos que comparen el uso de ambos protocolos de inducción en cDCD. En un meta análisis que compara ambos protocolos, para trasplante renal de donante cadáver, los agentes anti IL-2 R tienen 30% de mayor riesgo de rechazo agudo probado por biopsia (OR 1,30 [1,01-1,67] y una tendencia no significativa hacia mayor mortalidad (OR 1,31 [0,87,2,25])<sup>102</sup>.

Tanto el estudio local en HUPHM como el nacional GEODAS3 carecen de información detallada sobre el proceso entre la extubación y la parada cardiaca. Nuestro enfoque es eminentemente Nefrológico y esta parte cae mas en el terreno de la obtención y preservación de órganos y por tanto del equipo de coordinación. Una reciente publicación revisa 1.050 trasplantes renales de donantes cDCD en un centro de Filadelfia (1995-2012) <sup>103</sup>. Los autores analizan la evolución de la hemodinámica y saturación de oxígeno y trabajando con rango, pendientes y áreas bajo la curva, encuentra muchos elementos capaces de predecir riesgo. Encuentran que el área bajo la curva de la presión sistólica inferior a la mediana asocia un mayor riesgo de DGF (OR 1,42), y que otros factores como la pendiente de caída de saturación de oxígeno en los primeros 10 minutos influye en la función renal y la supervivencia a 5 años del injerto. Los autores conocen que se precisan muchos más estudios para conseguir scores predictivos pero que el desarrollo de futuros modelos integrados pueden ayudar a estimar el riesgo y tomar decisiones.

Los resultados en nuestra serie a más de 2 años de evolución con cDCD son al menos similares a los de DBD. Pese al coste de la curva de aprendizaje propia del inicio de un programa de estas características, nuestros datos de fallo primario y DGF son similares a los reportados en la literatura por equipos con

## DISCUSIÓN

mayor experiencia, por lo que consideramos ese periodo de aprendizaje ya superado.

Los PGF están fundamentalmente relacionados con problemas de extracción y conservación del órgano, así como con problemas quirúrgicos y/o vasculares.

En nuestra serie de HUPHM sólo un receptor ha presentado PGF en el grupo cDCD y 2 pacientes en el grupo DBD. En ambos casos por problemas de tipo vascular arterial.

En el estudio GEODAS todos los casos de PGF (n 19; 3.36%) se deben a problemas quirúrgicos y/o vasculares y ninguno a problemas inmunológicos. No se han encontrado diferencias en cuanto a la serología viral, sexo, edad, tipo de inducción, factores de riesgo cardiovascular del receptor, situación de tratamiento renal sustitutivo previo, sexo o donante anciano. Sin embargo si hay una mayor prevalencia de diabetes como comorbilidad asociada en los donantes de órganos que presentan PGF que los que no (PGF : 37.5% vs resto:16.0%)

Los resultados de otros grupos de trabajo son similares en cuanto a la pérdida temprana del injerto renal, el realizado por Hamed *et al*, con 801 receptores de trasplante de donante de cadáver, encuentran que el 6.2% (n 50) presentaron un fallo definitivo dentro de los 30 primeros días del trasplante. Estos autores incluyen tanto los PGF (riñones que no funcionan nunca) como los que fracasan definitivamente en los primeros 30 días, con independencia de que funcionasen inicialmente. A este concepto le llaman fallo temprano del injerto. Los factores de riesgo con un fuerte asociación a fallo temprano fueron el

## DISCUSIÓN

trasplante de órganos procedentes de DCD controlados o no (OR 4.22; p 0.0010), la edad de donante (OR 1.03; p 0.044) y los antecedentes de trombosis en el receptor (OR 4.91; p 0.001). Es importante recalcar que el fallo temprano es un evento relevante para la mortalidad del paciente. En efecto, el riesgo de fallecer dentro el primer año multiplica por 12 el de los que tienen un trasplante funcionando, con independencia de que los del grupo PGF reciban un segundo trasplante o permanezcan en lista de espera sin ser trasplantados<sup>104</sup>.

Por todo esto está claro que el trasplante DCD es un factor de riesgo importante para presentar PGF con la consiguiente pérdida del injerto el cual también aumenta la mortalidad a corto plazo. Sin embargo, el riesgo de muerte es menor entre aquellos que reciben un órgano de criterios expandidos que para los que permanecen en lista de espera para un órgano de mejores características.

Las cifras de mejor función renal alcanzada y la proteinuria son similares en ambos grupos y es bien sabido que ambas son factores pronósticos de supervivencia a largo plazo<sup>105</sup>. Las cifras de creatinina y CAC de los trasplantes cDCD son más altas en los primeros meses después del trasplante pero a partir del tercer mes son equiparables a las alcanzadas por los trasplantes DBD sin presentar diferencias significativas en ambos grupos.

Los órganos extraídos de cDCD pueden tener un daño isquemia reperusión mayor<sup>52</sup> por lo que se benefician de protocolos de inducción y uso retrasado de anticalcineurínicos, como recomiendan las guías<sup>44,56,106</sup>. Es necesario un uso muy controlado de Timoglobulina por el riesgo que suponen de toxicidad medular. Las dosis de Timoglobulina deben ajustarse a los recuentos

## DISCUSIÓN

celulares y recortar su uso al mínimo tiempo, ya que mucho de estos efectos son dosis dependientes <sup>56,106</sup>. Con nuestro protocolo no hemos detectado efectos adversos relevantes con la terapia de inducción. <sup>47,52,80,84,107</sup>.

En nuestra serie local, predomina inicialmente el abordaje de extracción *súper-rápida* sobre la canalización *antemortem*. El primer método requiere de un equipo experimentado y aunque la canalización aporta ventajas teórica (inicio precoz de la perfusión) añade complejidad al proceso y puede conducir a errores por mal posición del catéter. Por ello reservamos la canalización *antemortem* para aquellos casos de abordaje quirúrgico complejo o cuya familia elegía una LSTV en la unidad de críticos en vez del quirófano. Las guías no han encontrado evidencias de que un medio sea superior a otro, y recomiendan a cada centro proceder según su experiencia, perfil de donante o extracción multiorgánica vs renal. Algunos estudios concluyen que los resultados aparentemente distintos son centro-dependiente<sup>52</sup>.

El riesgo de DGF y PGF en los trasplantes cDCD puede reducirse a través de la disminución del tiempo de isquemia caliente al utilizar dispositivos de oxigenación extracorpórea, ECMO. Tiene el potencial de mejorar la calidad del injerto a proporcionar una perfusión adecuada tras la parada circulatoria<sup>12</sup>, todo esto evaluado varios estudios<sup>108-110</sup>. En España el uso de este dispositivo está más difundido en el trasplante DCD no controlado por lo que se puede ampliar su uso a ambos tipos de trasplante DCD. De esta manera con el uso del ECMO se pueden extraer y recuperar injertos renales tan buenos como los de donación de muerte cerebral.



## DISCUSIÓN

En España el TR con órganos procedentes de cDCD ha experimentado un crecimiento sin precedentes desde enero 2012 y un número cada vez mayor de centros se ha implicado en estos programas. La experiencia en nuestro país se inició con los modelos de donantes en asistolia no controlados DCD (tipo 2 de Maastricht) en 1995. Los donantes uDCD precisan de un complejo modelo asistencial por lo que a finales de 2011 solo 5 centros centralizaban esta actividad en el país. En ese momento la experiencia con cDCD era muy esporádica y en 2009 solo se realizó 1 trasplante cDCD tipo III frente a 107 del tipo II. A final de 2012 solo 8 centros tenían programas cDCD activos. Afortunadamente, el desarrollo de programas de trasplante como el nuestro ha facilitado que 26 centros (extractores y trasplantadores) permitieran realizar 85 TR en 2014. Actualmente en España hay 45 centros hospitalarios con programas de donación cDCD controlada. El máximo histórico de 332 trasplantes cDCD representa una tasa de 7.1 por millón de población (pmp), por encima de Australia (4.5 pmp) y EEUU (4.0 pmp); siendo más alta en Reino Unido (8,0 pmp), Holanda (7,9 pmp) y Bélgica (7,5 pmp)<sup>22,107</sup>. Este incremento se debe a la combinación del soporte y apoyo de la ONT con el entusiasmo generado por la colaboración en red de los grupos clínicos de trasplante que han compartido sus protocolos y difundido sus resultados recientemente (proyecto GEODAS 3)<sup>84</sup>.

Algunos autores han especulado con que la implantación del modelo cDCD se anticipa a la muerte encefálica y hace que el cDCD sustituya al DBD. Sin embargo nuestra experiencia es diferente; si se seleccionan adecuadamente los donantes cDCD, constituyen un grupo completamente diferente del de DBD y son pacientes que se perderían, como se ha demostrado con la experiencia de más de

## DISCUSIÓN

10 años en el Reino Unido<sup>86</sup>. La tasa de recuperación de riñones viables en nuestra serie es de 99% muy superior a la reportada por los modelos de donación no controlada DCD que rondan el 65%<sup>22</sup>.

Por otro lado el modelo cDCD es mucho más sencillo desde el punto de vista organizativo que el de uDCD, por lo que puede implantarse en casi cualquier centro trasplantador<sup>84</sup>. Nuestro hospital ha generado 83 órganos viables durante el periodo 2012 y 2014 que se hubieran perdido sin este modelo de donación (Figura 32). Para nuestro centro ha supuesto un relanzamiento del programa de TR con beneficios que se extienden al DBD como un rediseño del proceso asistencial que reduce los tiempos de isquemia fría por debajo de 8 horas de media.

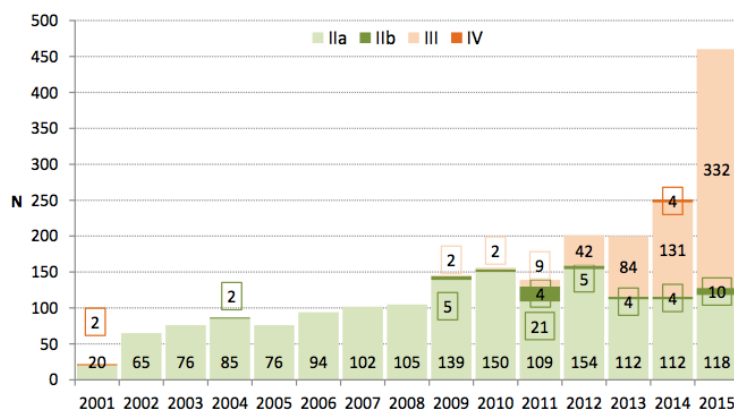
Es importante tener en cuenta el aspecto ético en los programas DCD tipo 3. Es imperativo que antes de ofrecer la opción de la donación de órganos a los familiares de los posibles donantes se haya tomado primero la decisión de la limitación del esfuerzo terapéutico en las unidades de cuidados intensivos.

Las limitaciones del presente estudio son evidentes debido al reducido número de pacientes y al periodo de seguimiento (mínimo de 2 años en ambos grupos). Sin embargo, hemos realizado un seguimiento detallado y un análisis cuidadoso con acceso a cualquier dato clínico en nuestra historia informática y podemos comparar los resultados contemporáneos de donación DBD y DCD sin interferencia del efecto centro, y con un mismo equipo quirúrgico y médico. Así, los resultados son alentadores, demostrando que no hay diferencias en los

## DISCUSIÓN

resultados de ambos tipos de trasplante tanto en la función del injerto renal como en la supervivencia.

Según datos de la ONT, en España se han realizado un total de 2.196 trasplantes renales de donantes cDCD en el periodo 2001-2015<sup>28</sup>. Casi el 75% son procedentes de donantes tipo 2, si bien hay una clara tendencia al aumento del tipo 3. Desde el 2014, es mayor el número de trasplantes renales realizados a partir de donantes tipo III que de tipo II y en 2015, con 332 procedimientos, el trasplante renal cDCD tipo 3 ha supuesto el 72% (332 trasplantes) de los trasplantes renales DCD; tomando en cuenta que en 2009 solo se realizaron 2 trasplantes cDCD tipo 3, supone un gran aumento en el número de trasplantes y reducción en la listas de espera.



*Figura 29. Evolución del número de los trasplantes renales DCD según el tipo de Maastricht. España 2001-2015. Datos obtenidos de la ONT*

En cuanto a los resultados obtenidos con el Proyecto GEODAS 3, se puede observar que al no tener grupo control de trasplantes DBD, los resultados son menos precisos pero tratándose de un estudio multicéntrico con 566 trasplantes

## DISCUSIÓN

cDCD hasta diciembre 2016; en total en los dos años de seguimiento contamos con una potencia estadística adecuada ya que en el periodo 2009-2015 se han realizado un total de 601 trasplantes cDCD tipo 3 en España. Los datos del proyecto GEODAS son los más representativos de todo el país y son similares a los encontrados en la literatura internacional. Así, se puede afirmar que la supervivencia tanto del injerto como de los receptores y la función renal de los trasplantes cDCD son similares a los de los trasplantes DBD. Permitiendo una mayor y mejor recuperación de órganos, disminución de la lista de espera de trasplante renal y por lo tanto un mayor número de trasplantes renales y como ventaja añadida el que a través del programa cDCD renal se ha podido iniciar programas cDCD de hígado y pulmón.

En resumen con la implementación de un programa de trasplante cDCD se aumenta el número de trasplantes, con resultados similares a los trasplantes DBD, con un coste económico y logístico aceptable y asumible; para conseguir de esta manera, disminuir la lista de espera del trasplante renal y así aumentar la supervivencia de los pacientes que de otra manera permanecerían en diálisis.

## Conclusiones



## 9 Conclusiones

1. Los programas de trasplante y donación cDCD son abordables de menor complejidad organizativa y con una tasa de injertos viables mayor que los no controlados.
2. Los programas de cDCD permiten aumentar la tasa de donación efectiva sin comprometer la DBD.
3. Los programas de trasplante cDCD controlados tienen unos resultados clínicos, globalmente considerados, que son razonablemente buenos.
4. La tasa de fallo primario de injerto (PGF) en modelos de cDCD es similar a la del DBD y se debe a problemas vasculares y quirúrgicos.
5. El proceso de isquemia reperusión en cDCD es diferente y condiciona una mayor tasa de DGF que en la DBD.
6. La supervivencia a medio plazo de injerto y paciente es similar en cDCD que en DBD.
7. La DGF depende de la edad del donante, el tiempo de isquemia fría (CIT) y la procedencia de TRS previo. Debemos reducir en lo posible su impacto.
8. La mejor función renal alcanzada supera los 50 ml/min, la mayoría de casos, y esto es relevante pues es un conocido factor pronóstico de supervivencia del órgano a largo plazo.
9. La creación de grupos de trabajo cooperativos y la planificación estratégica de la ONT ha permitido la rápida difusión del modelo y la curva de aprendizaje está superada. El éxito de estos programas depende

## CONCLUSIONES

en gran medida de la integración entre servicios y de alinear los intereses y objetivos bajo un liderazgo común.

10. Con la puesta en marcha del programa de cDCD se ha rediseñado todo el proceso asistencial de trasplante en el Hospital, mejorando el número y calidad de los trasplantes y contribuyendo a la reducción del CIT en todos los trasplantes renales



## Bibliografía



## 10 Bibliografía

1. Junchotikul P, Charoenthanakit C, Saiyud A, et al. Assessment of the Changes in Health-related Quality of Life After Kidney Transplantation in a Cohort of 232 Thai Patients. *Transplant Proc.* 2015;47(6):1732-1735.
2. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med.* 1994;331(6):365-376.
3. Trasplantes. OND. Informe de diálisis y trasplante 2014. Registro renal ONT-SEN-REER 2015. 2015; [http://www.ont.es/infesp/Registros/REGISTRO RENAL ONT-SEN-REER 2015.pdf](http://www.ont.es/infesp/Registros/REGISTRO%20RENAL%20ONT-SEN-REER%202015.pdf). Accessed Abril 2017.
4. Laupacis A, Keown P, Pus N, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int.* 1996;50(1):235-242.
5. Arrieta J. Evaluación económica del tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante) en España. In: *Nefrología Suplemento extraordinario*; 2010:37-47
6. Orte L TA. Registro Nacional de Diálisis y Trasplante de la Sociedad Española de Nefrología. Informe 1992. Comité de registro de la SEN. In:1992.
7. Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, van der Woude FJ, van Es LA. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(8):1672-1679.
8. Schaubel D, Desmeules M, Mao Y, Jeffery J, Fenton S. Survival experience among elderly end-stage renal disease patients. A controlled comparison of transplantation and dialysis. *Transplantation.* 1995;60(12):1389-1394.
9. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1725-1730.
10. Cosio FG, Alami A, Yim S, et al. Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant. *Kidney Int.* 1998;53(3):767-772.
11. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int.* 2000;58(3):1311-1317.
12. Meier-Kriesche H, Port FK, Ojo AO, et al. Deleterious effect of waiting time on renal transplant outcome. *Transplant Proc.* 2001;33(1-2):1204-1206.
13. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007;298(17):2038-2047.
14. Levey AS, Atkins R, Coresh J, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2007;72(3):247-259.

## BIBLIOGRAFÍA

15. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8:117.
16. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F, Group ES. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología*. 2010;30(1):78-86.
17. Spain. NTO. Activity of Kidney Transplantation. 2012; <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria renal 2012.pdf>. Accessed June 2014.
18. España. ONdT. Donación en Asistolia en España: Situación actual Recomendaciones. 2012; <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/DONACI%C3%93N EN ASISTOLIA EN ESPA%C3%91A. SITUACI%C3%93N ACTUAL Y RECOMENDACIONES.pdf>.
19. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(11):2135-2141.
20. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Port FK, Arndorfer JA, Cibrik DM, Kaplan B. Survival improvement among patients with end-stage renal disease: trends over time for transplant recipients and wait-listed patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(6):1293-1296.
21. Rao PS, Schaubel DE, Wei G, Fenton SS. Evaluating the survival benefit of kidney retransplantation. *Transplantation*. 2006;82(5):669-674.
22. Trasplantes ONd. Actividad del trasplante renal en España 2014. 2014; <http://www.ont.es/infesp/Memorias trasplante renal 2014.pdf>.
23. Trasplantes ONd. Actividad del trasplante renal en España 2011. 2012; <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>. Accessed 30 de abril de 2017, 2017.
24. INE. INdE. <http://www.ine.es>. Accessed Enero 2017.
25. de la Rosa G, Domínguez-Gil B, Matesanz R, et al. Continuously evaluating performance in deceased donation: the Spanish quality assurance program. *Am J Transplant*. 2012;12(9):2507-2513.
26. Puig JM, Solà R, Vela E, Clèries M, Lloveras J. Renal transplantation using kidneys from elderly donors. *Transplant Proc*. 2001;33(1-2):1141-1143.
27. J. M. Morales AAs, L. Pallardó. Grupo de Estudio Forum Renal. Hospital 12 de Octubre, Madrid. Trasplante renal en pacientes de edad avanzada con un riñón de donante añoso. In. Vol XVIII: Nefrología; 1998.
28. Trasplantes. ONd. Memoria Trasplante Renal. 2015.; <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria Trasplante Renal.pdf>. Accessed Abril 2017.
29. Vivas CA, Hickey DP, Jordan ML, et al. Renal transplantation in patients 65 years old or older. *J Urol*. 1992;147(4):990-993.

## BIBLIOGRAFÍA

30. Moers C, Leuvenink HG, Ploeg RJ. Non-heart beating organ donation: overview and future perspectives. *Transpl Int*. 2007;20(7):567-575.
31. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *J Am Med Assoc*. 1956;160(4):277-282.
32. Silvestri G. Memories of Jean Dausset. A pioneering scientist in medical ethics. *Blood Transfus*. 2010;8(2):130-131.
33. Calne RY, Thiru S, McMaster P, et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. 1978. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(9):1751-1756.
34. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *JAMA*. 1968;205(6):337-340.
35. Sutherland DE. Living donors should be used whenever possible--pro. *Transplant Proc*. 1995;27(1):102.
36. Donnelly PK, Clayton DG, Simpson AR. Transplants from living donors in the United Kingdom and Ireland: a centre survey. *BMJ*. 1989;298(6672):490-493.
37. Cohen B, McGrath SM, De Meester J, Vanrenterghem Y, Persijn GG. Trends in organ donation. *Clin Transplant*. 1998;12(6):525-529.
38. Mahillo B, Carmona M, Álvarez M, White S, Noel L, Matesanz R. 2009 global data in organ donation and transplantation: activities, laws, and organization. *Transplantation*. 2011;92(10):1069-1074.
39. Organ Procurement and Transplantation network website. <https://optn.transplant.hrsa.gov>. Accessed Enero 2017, 2017.
40. 2014 Annual Report. ERA-EDTA Registry. 2014; <https://http://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2014.pdf>. Accessed Enero 2017, 2017.
41. Gondos A, Döhler B, Brenner H, Opelz G. Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes. *Transplantation*. 2013;95(2):267-274.
42. Sánchez-Fructuoso AI, Prats D, Torrente J, et al. Renal transplantation from non-heart beating donors: a promising alternative to enlarge the donor pool. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(2):350-358.
43. Portolés-Pérez J, Rubio-Muñoz JJ, Lafuente-Covarrubias O, et al. Development of a program for kidney transplants using organs donated from donors awaiting cardiac arrest (type III Maastricht). *Nefrologia*. 2012;32(6):754-759.
44. Rudge C, Matesanz R, Delmonico FL, Chapman J. International practices of organ donation. *Br J Anaesth*. 2012;108 Suppl 1:i48-55.
45. Domínguez-Gil B, Haase-Kromwijk B, Van Leiden H, et al. Current situation of donation after circulatory death in European countries. *Transpl Int*. 2011;24(7):676-686.

## BIBLIOGRAFÍA

46. Keizer KM, de Fijter JW, Haase-Kromwijk BJ, Weimar W. Non-heart-beating donor kidneys in the Netherlands: allocation and outcome of transplantation. *Transplantation*. 2005;79(9):1195-1199.
47. Daemen JW, Kootstra G, Wijnen RM, Yin M, Heineman E. Nonheart-beating donors: the Maastricht experience. *Clin Transpl*. 1994:303-316.
48. Hoogland ER, Snoeijs MG, van Heurn LW. DCD kidney transplantation: results and measures to improve outcome. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010;15(2):177-182.
49. Frutos-Sanz M, Guerrero-Gómez F, Daga-Ruiz D, et al. Kidney transplantation with grafts from type III Maastricht non-beating-heart donors. *Nefrologia*. 2012;32(6):760-766.
50. van den Eijnden MM, Leuvenink HG, Ottens PJ, et al. Effect of brain death and non-heart-beating kidney donation on renal function and injury: an assessment in the isolated perfused rat kidney. *Exp Clin Transplant*. 2003;1(2):85-95.
51. Iyer A, Chew HC, Gao L, et al. Pathophysiological Trends During Withdrawal of Life Support: Implications for Organ Donation After Circulatory Death. *Transplantation*. 2016;100(12):2621-2629.
52. Morrissey PE, Monaco AP. Donation after circulatory death: current practices, ongoing challenges, and potential improvements. *Transplantation*. 2014;97(3):258-264.
53. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc*. 1995;27(5):2893-2894.
54. Locke JE, Segev DL, Warren DS, Dominici F, Simpkins CE, Montgomery RA. Outcomes of kidneys from donors after cardiac death: implications for allocation and preservation. *Am J Transplant*. 2007;7(7):1797-1807.
55. Tojimbara T, Fuchinoue S, Iwadoh K, et al. Improved outcomes of renal transplantation from cardiac death donors: a 30-year single center experience. *Am J Transplant*. 2007;7(3):609-617.
56. Andrews PA, Burnapp L, Manas D. Summary of the British Transplantation Society guidelines for transplantation from donors after deceased circulatory death. *Transplantation*. 2014;97(3):265-270.
57. Lewis J, Peltier J, Nelson H, et al. Development of the University of Wisconsin donation After Cardiac Death Evaluation Tool. *Prog Transplant*. 2003;13(4):265-273.
58. Terasaki PI, Cho YW, Cecka JM. Strategy for eliminating the kidney shortage. *Clin Transpl*. 1997:265-267.
59. Harrison CH, Laussen PC. Controversy and consensus on pediatric donation after cardiac death: ethical issues and institutional process. *Transplant Proc*. 2008;40(4):1044-1047.
60. Wind J, Snoeijs MG, van der Vliet JA, et al. Preservation of kidneys from controlled donors after cardiac death. *Br J Surg*. 2011;98(9):1260-1266.

## BIBLIOGRAFÍA

61. Snoeijs MG, Schaubel DE, Hené R, et al. Kidneys from donors after cardiac death provide survival benefit. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(6):1015-1021.
62. Booster MH, Wijnen RM, Vroemen JP, van Hooff JP, Kootstra G. In situ preservation of kidneys from non-heart-beating donors--a proposal for a standardized protocol. *Transplantation*. 1993;56(3):613-617.
63. Kootstra G, van Hooff JP. [In-situ preservation of kidneys of 'non-heart-beating' donors: a possible way to offset the shortage of donor kidneys]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1998;142(52):2838-2843.
64. Gok MA, Shenton BK, Buckley PE, et al. How to improve the quality of kidneys from non-heart-beating donors: a randomised controlled trial of thrombolysis in non-heart-beating donors. *Transplantation*. 2003;76(12):1714-1719.
65. de Vries EE, Snoeijs MG, van Heurn E. Kidney donation from children after cardiac death. *Crit Care Med*. 2010;38(1):249-253.
66. Thiyagarajan UM, Ponnuswamy A, Bagul A. Thymoglobulin and its use in renal transplantation: a review. *Am J Nephrol*. 2013;37(6):586-601.
67. Schadde E, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. Alemtuzumab induction and triple maintenance immunotherapy in kidney transplantation from donors after cardiac death. *Transpl Int*. 2008;21(7):625-636.
68. Kootstra G. Ethical questions in non-heart-beating donorship. *Transplant Proc*. 1996;28(6):3417-3418.
69. Graftieaux JP, Bollaert PE, Haddad L, et al. Contribution of the ethics committee of the French Intensive Care Society to describing a scenario for implementing organ donation after Maastricht type III cardiocirculatory death in France. *Ann Intensive Care*. 2012;2(1):23.
70. Antoine C, Mourey F, Prada-Bordenave E, program ScoD. How France launched its donation after cardiac death program. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2014;33(2):138-143.
71. Snoeijs MG, Wiermans B, Christiaans MH, et al. Recipient hemodynamics during non-heart-beating donor kidney transplantation are major predictors of primary nonfunction. *Am J Transplant*. 2007;7(5):1158-1166.
72. Kootstra G. Expanding the donor pool: the challenge of non-heart-beating donor kidneys. *Transplant Proc*. 1997;29(8):3620.
73. Kootstra G. The asystolic, or non-heartbeating, donor. *Transplantation*. 1997;63(7):917-921.
74. Barlow AD, Metcalfe MS, Johari Y, Elwell R, Veitch PS, Nicholson ML. Case-matched comparison of long-term results of non-heart beating and heart-beating donor renal transplants. *Br J Surg*. 2009;96(6):685-691.
75. Russell JD, Beecroft ML, Ludwin D, Churchill DN. The quality of life in renal transplantation--a prospective study. *Transplantation*. 1992;54(4):656-660.

## BIBLIOGRAFÍA

76. Brennan DC, Flavin K, Lowell JA, et al. A randomized, double-blinded comparison of Thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients. *Transplantation*. 1999;67(7):1011-1018.
77. Bernat JL. Point: are donors after circulatory death really dead, and does it matter? Yes and yes. *Chest*. 2010;138(1):13-16.
78. Trasplantes ONd. Informe de Actividad de Donación y Trasplantes de donantes en asistolia. 2012. 2014; [http://www.ont.es/infesp/Memorias/INFORME DONACION%20EN ASISTOLIA 2014 DEF.PDF](http://www.ont.es/infesp/Memorias/INFORME%20DONACION%20EN%20ASISTOLIA%202014%20DEF.PDF).
79. Andrews PA, Burnapp L, Manas D, Society BT. Summary of the British Transplantation Society guidelines for transplantation from donors after deceased circulatory death. *Transplantation*. 2014;97(3):265-270.
80. Bellingham JM, Santhanakrishnan C, Neidlinger N, et al. Donation after cardiac death: a 29-year experience. *Surgery*. 2011;150(4):692-702.
81. Society BT. Transplantation from deceased donors after circulatory death. July 2013; [https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/15\\_BTS\\_Donors\\_DCD-1.pdf](https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/15_BTS_Donors_DCD-1.pdf). Accessed September 2013, 2013.
82. Daemen JH, de Vries B, Kootstra G. The effect of machine perfusion preservation on early function of non-heart-beating donor kidneys. *Transplant Proc*. 1997;29(8):3489.
83. Jochmans I, Moers C, Smits JM, et al. Machine perfusion versus cold storage for the preservation of kidneys donated after cardiac death: a multicenter, randomized, controlled trial. *Ann Surg*. 2010;252(5):756-764.
84. Portolés Pérez J, Lafuente O, Sánchez-Sobrino B, et al. Kidney transplantation with organs from donors after circulatory death type 3: a prospective multicentric Spanish study (GEODAS 3). *Transplant Proc*. 2015;47(1):27-29.
85. Summers DM, Watson CJ, Pettigrew GJ, et al. Kidney donation after circulatory death (DCD): state of the art. *Kidney Int*. 2015;88(2):241-249.
86. Registry NEUT. ANNUAL REPORT ON KIDNEY TRANSPLANTATION REPORT FOR 2014/2015. 2015; [http://www.odt.nhs.uk/pdf/organ\\_specific\\_report\\_kidney\\_2015.pdf](http://www.odt.nhs.uk/pdf/organ_specific_report_kidney_2015.pdf).
87. Kramer A, Pippas M, Stel VS, et al. Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2013 ERA-EDTA Registry Annual Report with a focus on diabetes mellitus. *Clin Kidney J*. 2016;9(3):457-469.
88. Ming Yingzi SM, Tian Tingting, She Xingguo, Liu Hong, Ye Shaojun and Ye Qifa. **Outcome of kidney transplantation between controlled cardiac death**



**and brain death donors: a meta-analysis** Outcome of kidney transplantation between controlled cardiac death and brain death donors: a meta-analysis. *Chinese Medical Journal* 2014;15:2829-2831.

89. J. Portoles MP-S, D. Janeiro, E. Melilli. A Nationwide Global Strategy for Kidney Transplantation with Controlled Cardiac Death Donor (cDCD) Has Improved Global Results. Spanish Multicentre SENTRA-GEODAS Group. 2017; Abstract presented at American Transplant Congress. Available at: <http://atcmeetingabstracts.com/abstract/a-nationwide-global-strategy-for-kidney-transplantation-with-controlled-cardiac-death-donor-cdcd-has-improved-global-results-spanish-multicentre-sentra-geodas-group/>. Accessed May 24, 2017., 2017.
90. Portoles J P-SM, Hernandez-Marrero D, Lafuente O. Controlled Cardiac Death Donor Program for Kidney Transplantation – Spanish Multicenter Experience with Two Years of Follow-Up. 2016; <http://atcmeetingabstracts.com/abstract/controlled-cardiac-death-donor-program-for-kidney-transplantation-spanish-multicenter-experience-with-two-years-of-follow-up/>. Accessed May 24, 2017., 2016.
91. Summers DM, Johnson RJ, Hudson A, Collett D, Watson CJ, Bradley JA. Effect of donor age and cold storage time on outcome in recipients of kidneys donated after circulatory death in the UK: a cohort study. *Lancet*. 2013;381(9868):727-734.
92. J Portoles OL, P Ruiz, B Sanchez-Sobrino, MJ Perez-Saez. **KIDNEY TRANSPLANTATION WITH**

#### **ORGANS FROM CONTROLLED DONORS AFTER CIRCULATORY DEATH: EARLY REPORT FROM**

**SPANISH MULTICENTRE EXPERIENCE**Kidney Transplantation With Organs From Controlled Donors After Circulatory Death: Early Report From Spanish Multicentre Experience. 2015; [http://www.abstracts2view.com/era\\_archive/view.php?nu=ERA15L1\\_1217&amp;terms=](http://www.abstracts2view.com/era_archive/view.php?nu=ERA15L1_1217&amp;terms=). Accessed 2015.

93. Ali H, Murtaza A, Anderton J, Ahmed A. Post renal biopsy complication rate and diagnostic yield comparing hands free (ultrasound-assisted) and ultrasound-guided biopsy techniques of renal allografts and native kidneys. *Springerplus*. 2015;4:491.
94. Redfield RR, McCune KR, Rao A, et al. Nature, timing, and severity of complications from ultrasound-guided percutaneous renal transplant biopsy. *Transpl Int*. 2016;29(2):167-172.
95. Li Cavoli G, Bono L, Tortorici C, et al. The complications of ultrasound-guided percutaneous renal biopsy. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017;28(2):430-431.
96. Snoeijs MG, Dekkers AJ, Buurman WA, et al. In situ preservation of kidneys from donors after cardiac death: results and complications. *Ann Surg*. 2007;246(5):844-852.

## BIBLIOGRAFÍA

97. Watson CJ, Wells AC, Roberts RJ, et al. Cold machine perfusion versus static cold storage of kidneys donated after cardiac death: a UK multicenter randomized controlled trial. *Am J Transplant*. 2010;10(9):1991-1999.
98. Deng R, Gu G, Wang D, et al. Machine perfusion versus cold storage of kidneys derived from donation after cardiac death: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(3):e56368.
99. Model Elements for Controlled DCD Recovery Protocols. UNOS Bylaws Attachment III, 2007. . In. *Appendix\_B\_AttachIII.pdf*. Accessed August 1, 2013. UNOS web page2013.
100. al. RCVe. Informe anual de actividad del grupo Madrid-Trasplante 2013. Accessed Mayo, 2015.
101. Heemann U, Abramowicz D, Spasovski G, Vanholder R, Transplantation ERBPWGoK. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(7):2099-2106.
102. Webster AC, Ruster LP, McGee R, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):CD003897.
103. Allen MB, Billig E, Reese PP, et al. Donor Hemodynamics as a Predictor of Outcomes After Kidney Transplantation From Donors After Cardiac Death. *Am J Transplant*. 2016;16(1):181-193.
104. Hamed MO, Chen Y, Pasea L, et al. Early graft loss after kidney transplantation: risk factors and consequences. *Am J Transplant*. 2015;15(6):1632-1643.
105. Brook NR, White SA, Waller JR, Veitch PS, Nicholson ML. Non-heart beating donor kidneys with delayed graft function have superior graft survival compared with conventional heart-beating donor kidneys that develop delayed graft function. *Am J Transplant*. 2003;3(5):614-618.
106. Authority AOaTdaT. National Protocol for Donation After Cardiac Death. 2010; [http://www.donatelife.gov.au/sites/default/files/files/DCD\\_protocol\\_020311-0e4e2c3d-2ef5-4dff-b7ef-af63d0bf6a8a-1.PDF](http://www.donatelife.gov.au/sites/default/files/files/DCD_protocol_020311-0e4e2c3d-2ef5-4dff-b7ef-af63d0bf6a8a-1.PDF).
107. Salmeron-Rodriguez MD, Navarro-Cabello MD, Agüera-Morales ML, et al. Short-term evolution of renal transplant with grafts from donation after cardiac death: Type III Maastricht category. *Transplant Proc*. 2015;47(1):23-26.
108. Gravel MT, Arenas JD, Chenault R, et al. Kidney transplantation from organ donors following cardiopulmonary death using extracorporeal membrane oxygenation support. *Ann Transplant*. 2004;9(1):57-58.
109. Magliocca JF, Magee JC, Rowe SA, et al. Extracorporeal support for organ donation after cardiac death effectively expands the donor pool. *J Trauma*. 2005;58(6):1095-1101; discussion 1101-1092.

## BIBLIOGRAFÍA

110. McCunn M, Reed AJ. Critical care organ support: a focus on extracorporeal systems. *Curr Opin Crit Care*. 2009;15(6):554-559.



## 11 ANEXOS

*Anexo 1. Consentimiento familiar para la donación de órganos de donante DCD controlado.  
ONT España.*

Donación en Asistolia en España: Situación Actual y Recomendaciones

Los firmantes

.....

...

.....

...

En ..... calidad  
de.....

Declaran la ausencia de oposición expresa  
de.....

.....

...

.....para que después de su muerte se realice la extracción de sus órganos  
y tejidos con la

finalidad de que puedan ser trasplantados a otros enfermos que lo  
necesiten.

.....de.....de .....

## ANEXOS

Declaran que han recibido la información del proceso de donación de órganos y tejidos, dando

el consentimiento de la posibilidad de canulación arterial y venosa previa al fallecimiento y

administración de medicación, en condiciones óptimas de sedo analgesia para la posterior

preservación de los órganos a trasplantar tras la muerte:

.....

## ANEXOS

### *Anexo 2. Consentimiento informado para los receptores de trasplante de donante tras muerte circulatoria controlada tipo III de Maastricht.*

 Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda <small>Comunidad de Madrid</small> <b>DOCUMENTO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO</b> Servicio de Nefrología	<b>DATOS DEL PACIENTE</b>  NHC:  NOMBRE:
--	--

Este documento informativo pretende explicar, de la forma más sencilla posible, la intervención denominada

### **TRASPLANTE RENAL DE DONANTE ASISTOLIA**

así como los aspectos más importantes del periodo postoperatorio y las complicaciones más frecuentes que como consecuencia de la intervención pueden aparecer. Esto tiene el objetivo de que usted tenga una información adecuada previa a su consentimiento para la intervención, tal como establece la *Ley Básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica* (41/2002).

**BREVE DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO- BENEFICIOS  
ESPERABLES**

En su caso, el órgano que se va trasplantar procede de un donante que ha sufrido una parada cardíaca en el quirófano antes de extraer los riñones. Son injertos renales válidos, que ya se están utilizando desde hace varios años con éxito en algunos hospitales españoles. EL procedimiento quirúrgico y el seguimiento post-operatorio es igual que en el resto de los trasplantes renales, salvo que es más frecuente que los receptores necesiten algunas sesiones de hemodiálisis en los primeros días tras el trasplante.

Antes de la intervención se realizarán analíticas y exploraciones complementarias que, entre otras cosas, determinarán la necesidad de realizar hemodiálisis (HD) antes de la cirugía y se administrará el tratamiento inmunosupresor de inducción para evitar el rechazo.

La intervención quirúrgica será llevada a cabo por el Servicio de Urología y Servicio de Anestesiología. La operación va a consistir más o menos en lo siguiente: incisión en una de las fosas ilíacas, aislamiento de arterias-venas y visualización de la vejiga, unión con puntos de la arteria-vena y uréter del injerto renal a arteria-vena ilíacas y vejiga del receptor y cierre del campo quirúrgico.



Será precisa la colocación de un drenaje del lecho quirúrgico al exterior, una sonda vesical y una vía central para administración de medicación.

**Anestesia:** Esta técnica requiere anestesia general, que será valorada bajo la responsabilidad del Servicio de Anestesia

**Transfusiones:** Como consecuencia del estado clínico puede ser necesario que se le transfunda sangre (o algún derivado de ella), que procede de donantes sanos que no reciben ninguna compensación económica con la donación. Cada donación es analizada con técnicas de máxima precisión para la detección de determinadas enfermedades infecciosas (hepatitis, sida, etc...), que se transmiten por la sangre. A pesar de ello la sangre y/o sus componentes pueden seguir transmitiendo esas enfermedades, aunque con un riesgo de muy baja frecuencia.

### **RIESGOS**

Las complicaciones que pueden surgir en la operación y en el pos trasplante pueden ser:

- Complicaciones derivadas de la anestesia
- Reacciones alérgicas a fármacos que hasta ahora no se le habían administrado o no había presentado reacciones alérgicas previamente.

## ANEXOS

- Que en la apertura del campo quirúrgico se detecte alguna complicación sobreañadida que impida la realización del trasplante o que precise de alguna intervención en ese momento para su corrección.
- Hemorragias, que puede precisar transfusión de hemoderivados.

Fallo en la función del injerto:

- Obstrucción de las arterias o venas implicadas en la cirugía y/o fístula de la vía excretora urinaria que puede requerir reintervención para su corrección o incluso extracción del órgano trasplantado.
- Rechazo
- Complicaciones infecciosas
- Complicaciones a nivel respiratoria, digestivo ó en otros órganos.
- Efectos secundarios de la medicación anti-rechazo: infecciones, aparición de tumores.
- Para el diagnóstico y control de las complicaciones puede ser necesario realizar biopsia renal, arteriografía o incluso cirugía.

Algunas de las complicaciones no controladas pueden causar un desenlace fatal.

**RIESGOS RELACIONADOS CON CIRCUNSTANCIAS PERSONALES O PROFESIONALES**

☐ NO ☐ SI (en este caso especificarlas):.....

**ALTERNATIVAS AL PROCEDIMIENTO**

Diálisis, trasplante renal de donante vivo

**DECLARACIONES**

Declaro que he sido informado/a por el médico de los aspectos más importantes de la intervención quirúrgica que se me va a realizar, de su normal evolución y de las posibles complicaciones y riesgos de la misma.

Estoy satisfecho/a con la información que he recibido y he podido formular al médico todas las preguntas que he creído conveniente y me han sido aclaradas todas las dudas planteadas.

En el caso de que durante la intervención el cirujano encuentre aspectos de mi enfermedad que le exijan o aconsejen modificar el procedimiento proyectado, cuyas consecuencias para mi salud y calidad de vida sean distintas a las inicialmente proyectadas, podrá hacerlo de la manera que mejor convenga a mi salud, advirtiéndoselo a mi representante, o en su ausencia, tomando la decisión por él mismo.

Sé que en cualquier momento puedo revocar este Consentimiento.

#### **CONSENTIMIENTO PARA TRASPLANTE RENAL DE CADÁVER**

*En consecuencia, doy mi Consentimiento para la realización del procedimiento descrito*

**Nombre del médico que informa**

**FIRMA DEL PACIENTE**

**FIRMA DEL MÉDICO QUE INFORMA**

Fecha:.....

Fecha:.....

Nombre del representante legal en caso de incapacidad del paciente con indicación del carácter con el que interviene. (Padre, madre, tutor, etc.)

Nombre y Apellidos                      DNI

En calidad de                              Firma del representante

#### REVOCACIÓN

**D/D<sup>a</sup>.                      DNI                      en fecha**

Revoco el consentimiento prestado en fecha.....y no deseo se me realice la misma.

*Firma del paciente*

*Firma del médico. Dr.....*

*Firma del representante legal*

***DENEGACIÓN DEL CONSENTIMIENTO***

Deniego el consentimiento para la intervención, conociendo y haciéndome responsable de las consecuencias que puedan derivarse de esta decisión.

Nombre del médico que informa

.....

**FIRMA DEL PACIENTE**

**FIRMA DEL MÉDICO QUE INFORMA**

Fecha:.....

Fecha:.....

## ANEXOS

*Anexo 3. Criterios de Wisconsin para predecir la muerte circulatoria tras la limitación de tratamiento de soporte vital.*

<b>Respiración Espontánea tras 10 min</b>	
FR > 12 rpm	1
FR < 12rpm	3
VT > 200ml	1
VT < 200ml	3
Presión inspiratoria negativa > 20cm de H2O	1
Presión inspiratoria negativa < 20cm de H2O	3
No respiración espontánea	9
<b>Índice de masa corporal (Kg/m2)</b>	
<25	1
25-29	2
>30	3
<b>Vasopresores</b>	
No vasopresores	1
Uno	2
Más de uno	3
<b>Edad</b>	
0-30 años	1
31-50 años	2
≥ 51 años	3
<b>Intubación</b>	
Tubo orotraqueal	3
Traqueostomía	1
<b>Oxigenación tras 10 min</b>	
SatO2 > 90%	1
SatO2 80-89%	2
SatO2 < 79%	3





*Anexo 4. Artículo original Revista Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología. Publicado en 2012.*

## originals

<http://www.revistanefrologia.com>

© 2012 Revista Nefrología. Official Publication of the Spanish Nephrology Society

See editorial comment on page 704

# Development of a program for kidney transplants using organs donated from donors awaiting cardiac arrest (type III Maastricht)

José Portolés-Pérez<sup>1</sup>, Juan J. Rubio-Muñoz<sup>2</sup>, Omar Lafuente-Covarrubias<sup>1</sup>, Beatriz Sánchez-Sobrino<sup>1</sup>, Joaquín Carballido-Rodríguez<sup>3</sup>, Gabriel Rodríguez-Reina<sup>3</sup>, Diego Rengifo-Abad<sup>3</sup>, Amparo Medina-Carrizo<sup>1</sup>, Carmen Sanz-Moreno<sup>1</sup>, José Fernández-Fernández<sup>1</sup>, REDINREN ISCIII (RED06/0016)

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid (Spain)

<sup>2</sup> Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid (Spain)

<sup>3</sup> Servicio de Urología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid (Spain)

Nefrología 2012;32(6):754-9

doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Jul.11539

## ABSTRACT

**Introduction:** The availability of organ donors is a limiting factor for kidney transplants. Donations from non-heart-beating donors (NHBD) can provide as many as one-third of all organs. Controlled patients awaiting cardiac arrest following limitation of life support techniques, or type III Maastricht donors, constitute an alternative that still has yet to be systematically developed. **Study type:** Descriptive series of 10 cases occurring between January and April 2012. **Method:** Over a period of 6 months, we designed a protocol for extracting and managing kidney transplants and providing immunosuppression therapy. Patients are evaluated in accordance with the criteria agreed by a different team responsible for transplant coordination. We established a maximum duration of time between limitation of life-sustaining therapy and death of 120 minutes and 60 minutes warm ischaemia. Two types of graft perfusion were used, one in situ through direct application to the surgical area, and another using antemortem vascular cannulation. Immunosuppression therapy included induction with thymoglobulin, steroids, and mycophenolate, with introduction of tacrolimus on the seventh day. Data are expressed as median and (range). **Results:** We included the first 10 cases of kidney transplants with organs from 5 NHBD (type III Maastricht): 4 males, mean age of 57 years (45-66 years), with limitation of life-sustaining therapy due to anoxic encephalopathy (2), intoxication (1), acute stroke (2) and terminal respiratory failure (1). The following mean time intervals were recorded: effective warm ischaemia: 20

minutes (8-23 minutes) and cold ischaemia: 7.5 hours (4-14.1 hours). Recipients had a mean age of 58 years (32-71 years), with various aetiologies (2 cases of glomerulonephritis, 1 polycystic kidney disease, 2 tubulo-interstitial nephropathy, 4 vascular, and 1 unknown), with a mean 31.7 months on haemodialysis (11-84 months); the kidney was a second transplant in two cases. No patients were hyper-immunised. Six patients required a dialysis session at some point, and four had prolonged acute tubular necrosis, over a mean hospitalisation period of 24.5 days (8-44 days). Mean creatinine (Cr) one month after transplantation was 2.1mg/dl (0.7-3.2mg/dl), and mean nadir creatinine was 1.2mg/dl (0.7-3.2mg/dl). One patient did not improve upon Cr values <3.2mg/dl, despite the absence of evidence of toxicity or rejection in a renal biopsy, and the transplant pair reached a Cr of 1.4mg/dl. Throughout the series, similar surgical complications were recorded to those observed in conventional donor situations. **Conclusions:** Despite the limitations of this preliminary study, the use of this type of transplant produces favourable short-term evolution. Expanded use of this type of donor could reduce the waiting list time for a kidney transplant.

**Keywords:** Non Heart-beating donor. Maastricht type III donor. Expanded criteria donor.

*Desarrollo de un programa de trasplante renal con órganos procedentes de donación tras asistolia controlada, tipo III de Maastricht*  
**RESUMEN**

**Introducción:** La disponibilidad de donantes es el factor limitante para el trasplante renal. El donante en asistolia

**Correspondence:** José Portolés Pérez  
Servicio de Nefrología,  
Hospital Universitario Puerta de Hierro,  
Manuel de Falla, 1. 28222 Madrid, (Spain).  
josem.portoles@salud.madrid.org

(DAS) no controlado proporciona hasta un tercio de los órganos. El DAS controlado tras limitación de técnicas de soporte vital (LTSV) o tipo III de Maastricht constituye una alternativa aún por desarrollar de forma sistemática. **Tipo de estudio:** Descriptivo, serie de 10 casos realizados entre enero y abril 2012. **Métodos:** A lo largo de 6 meses se diseñó el protocolo de extracción y manejo del trasplante e inmunosupresión entre los equipos implicados. Se evalúan los pacientes de acuerdo con los criterios consensuados por un equipo distinto al responsable de coordinación de trasplante. Se establece un tiempo máximo 120 min desde LTSV hasta fallecimiento y de 60 min de isquemia caliente. Se utilizan dos tipos de perfusión de injerto, uno in situ por abordaje directo en lecho quirúrgico y otro con canalización vascular antemortem. La pauta de inmunosupresión incluye inducción con timoglobulina, esteroides y micofenolato e introducción de tacrolimus al séptimo día. Se muestran datos como mediana y (rango). **Resultados:** Se incluyen los 10 primeros casos de trasplante renal con órganos procedentes de 5 DAS tipo III de Maastricht: 4 varones, edad media 57 años (45-66) con LTSV por encefalopatía anóxica (2), intoxicación (1), accidente cerebrovascular agudo (2) e insuficiencia respiratoria terminal (1). Los tiempos registrados fueron: isquemia caliente efectiva de 20 min (8-23) e isquemia fría de 7,5 horas (4-14,1). Los receptores tenían 58 años (32-71), con distintas etiologías (2 glomerulonefritis, 1 poliquistosis, 2 nefropatía tubulointersticial, 4 vasculares y 1 no filiada), llevaban en hemodiálisis 31,7 meses (11-84) y para 2 de ellos era su segundo trasplante. Ninguno era hiperimmunizado. Seis pacientes precisaron alguna sesión de diálisis y cuatro presentaron necrosis tubular aguda prolongada, durante un ingreso de 24,5 días (8-44 d). La creatinina (Cr) al mes del trasplante fue de 2,1 mg/dl (0,7-3,2) y la Cr nadir fue de 1,2 mg/dl (0,7-3,2 mg/dl). Un paciente no mejoró su Cr por debajo de 3,2 mg/dl aunque la biopsia no mostró toxicidad ni rechazo, y su pareja de trasplante alcanzó una Cr de 1,4 mg/dl. En toda la serie se constataron complicaciones quirúrgicas similares a las de nuestra serie histórica de donantes convencionales. **Conclusiones:** Con las limitaciones de un estudio preliminar, el uso de este tipo de injertos presenta una evolución favorable a corto plazo. La utilización de este tipo de donante puede ayudar a reducir el tiempo de espera para un trasplante.

**Palabras clave:** Donante en asistolia. Donante tipo III Maastricht. Donante criterios expandidos.

## INTRODUCTION

The number of donors after brain death (DBD) has been on the decrease in recent years, with progressive changes to the characteristics of these cases. Currently, DBD are most frequently males older than 65 years of age who die of cerebrovascular problems.<sup>1</sup> Organ transplant coordination

teams have improved the rate of effective donation to the point of reaching success in 63% of all patients with brain death, but despite this progress there is a disparity between the number of available organs and the number of patients on the organ waiting list.

The strategy for increasing access to transplants includes three approaches: optimising live transplantation in all of its different modalities, considering the use of expanded-criteria donors, and developing programmes for non-heart beating donors. In one Spanish autonomous community, uncontrolled non-heart beating donation (Maastricht types I and II) constituted 37% of all donations.<sup>2</sup> This group includes donors who do not recover cardiac function following cardiopulmonary arrest whether inside or outside of the hospital. However, in other countries, controlled donation is much more common, stemming from situations of cardiac arrest following limitation of life sustaining treatments (LST) within the hospital (Maastricht type III).<sup>3</sup> This model of non-heart beating donation is respectful of the patient's family's wishes, has been approved by ethics committees, and was recognised in a recent expert consensus document published by the National Transplant Organisation (ONT).<sup>4,5</sup> However, the level of experience and familiarity with this very new type of transplant option is very scarce in our country, with only two cases published in 2011.<sup>6,7</sup>

Here we present our experience from the establishment of a programme specifically designed for this type of organ donation, covering the short-term follow-up for the first 10 such transplants performed during a 4-month period.

## PATIENTS AND PROTOCOL

Ours was a descriptive case series including all controlled donations from non-heart beating donors performed between January and April 2011. During the last trimester in 2011, a protocol was established for organ donation following controlled cardiac arrest, and the kidney transplantation process in general was restructured and prioritised in order to reduce cold ischaemia time. The transplant coordination, nephrology, urology, immunology, and anaesthesiology departments all participated in this process. The protocol for organ donation from patients after controlled cardiac arrest was presented to all of the departments involved in kidney transplants and the transplant committee, and was approved by the hospital health care ethics committee, the regional office for transplant coordination, and the ONT. The priority structure for the complete kidney donation and transplantation process was also backed by the hospital administration, and was presented in a general hospital conference.

Patients with irreversible neurological damage, terminal neuromuscular diseases, upper spinal cord injuries, and terminal respiratory diseases are all candidates for this

## originals

José Portolés-Pérez et al. Non-heart beating donor programme

programme for donation following limitation of LST. Once the medical team in the intensive care unit (ICU) makes the decision to remove LST based on the department's standard protocol, the family of the patient is notified. Only after the proposal for limiting LST is accepted by the patient's family does the transplant coordination team consider the possibility of organ donation. In this manner, the procedure for limiting a patient from LST is separated from the donation process, thus avoiding ethical conflicts of interest.

We used the inclusion criteria for kidney transplantation established by the British Transplantation Society: age <65 years, normal renal function or creatinine (Cr) <2mg/dl if normal renal function was evaluated prior to the event. If renal function is inconclusive, a renal biopsy is taken.<sup>8</sup> We use the University of Wisconsin score to estimate the expected waiting time between limitation of LST and death.<sup>9</sup> Following cardiac arrest, patient death was registered after 5 minutes of observation. If cardiac arrest did not occur within 120 minutes of limitation of LST, organ donation was suspended and the patient was returned to normal health care until death.

We used one of two different protocols for organ extraction. The first consisted of a rapid laparotomy with direct cannulation of the aorta and *in situ* perfusion with a storage solution together with local cooling and organ extraction. The second required *ante mortem* cannulation of the femoral vessels with double-balloon triple-lumen catheters (AJ6536 by Porgès S.A., Le Plessis-Robinson, France), leaving the balloons uninflated until patient death. After 5 minutes had passed, we perfused the patient with cold storage solution (Celsior®), thereby minimising the time of warm ischaemia (WIT), thereby minimising the time of warm ischaemia (WIT). WIT should not surpass 60 minutes in order to consider the kidneys valid for transplantation. WIT was quantified as the time period between the appearance of functional hypoperfusion (MAP<60mm Hg) and the start of

cold perfusion with organ storage solution.<sup>9</sup> We have designed a specific informed consent document for the recipient detailing the particularities of this type of donor, usage data, risks, and results published in other studies.

The immunosuppression protocol used takes into account the high risk of delayed graft function inherent to kidneys donated by non-heart beating donors. This entailed an induction phase with steroids and thymoglobulin (1mg/kg/day x 7 days); we added mycophenolate mofetil (1-2g/day) starting at day 1, and started tacrolimus (0.1mg/kg/day) on the seventh day. When no significant improvement was observed in renal function, the conversion from thymoglobulin to tacrolimus was performed earlier. We added prophylaxis against cytomegalovirus infection as per guideline recommendations.<sup>10</sup>

Here we present the results from 10 patients that received a kidney from one of 5 non-heart beating donors (NHBD), with a follow-up of the evolution of clinical and laboratory parameters lasting 6-24 weeks. Since this was a small sample of patients in which the numerical values did not follow a normal distribution, we expressed values as median and range. No statistical tests were performed.

## RESULTS

We have included the transplant results from the first 5 non-heart beating donors (4 male and 1 female) at our hospital between January and April 2012. The median donor age was 57 years (range: 45-66 years). The reasons for limiting LST were: three cases of severe encephalopathy (two following cardiopulmonary arrest due to myocardial infarction and one due to methanol intoxication), one massive cerebral haemorrhage, and one case of terminal pulmonary fibrosis. The characteristics of the donors and extraction processes

Table 1. Baseline characteristics of organ donors

	Donor 1	Donor 2	Donor 3	Donor 4	Donor 5
Age	45	58	54	57	66
Reason for hospitalisation in ICU	AE	CVA	Pulmonary fibrosis	Methanol intoxication	AE
Days in ICU	5	7	17	3	4
Cr (mg/dl)	0.6	0.8	0.2	0.3	0.2
Biopsy	No	No	No	No	Yes
Ante mortem cannulation	No	No	Yes	Yes	Yes
Effective warm ischaemic time (min)	23	28	8	20	12

CVA: cerebrovascular accident-massive haemorrhage; Cr: creatinine; AE: anoxic encephalopathy following cardiopulmonary arrest due to myocardial infarction; ICU: intensive care unit.

Effective warm ischaemia described as the time interval between MAP<50mm Hg and perfusion.

used are summarised in Table 1. We used rapid organ extraction with perfusion in the surgical area in the first two cases, and the organs from the following three donors were extracted using *ante mortem* cannulation and cold perfusion after confirmation of donor death. All organs were certified as viable upon inspection and clinical evaluation, but we performed a renal biopsy of the kidneys from donor 3 due to the advanced donor age, which were also considered viable after the pathologist observed only one sclerosed glomerulus out of 35 evaluated.

The baseline characteristics of the transplant recipients are summarised in Table 2. The median recipient age was 58 years (range: 32-71 years), with a mean duration of time on dialysis of 31.7 months (range: 11-84 months). Two of these patients were receiving their second transplant, and none were hyper-immunised. The mean HLA compatibility score was 1.2/6, the median effective warm ischaemia time was 20 minutes (range: 8-23 minutes), and median cold ischaemia time was 7.5 hours (range: 4-14.1 hours). Six patients required dialysis or ultrafiltration following transplantation, and 4 patients developed prolonged acute tubular necrosis (ATN), with delayed graft function. The median duration of recipient hospital stay was 24.5 days (range: 8-44 days). Median Cr one month after transplantation was 2.1mg/dl (range: 0.7-3.2mg/dl) and median nadir Cr was 1.2mg/dl (range: 0.7-3.3mg/dl).

The only patient whose Cr did not decrease below 3.2mg/dl was biopsied, but only slight glomerular sclerosis was observed, with no signs of acute rejection, hyalinosis, or other types of vascular damage. We also found no signs of acute or chronic toxicity from calcineurin inhibitors, and polyomavirus tests were negative. The other kidney from the same donor reached a nadir Cr of 1.4mg/dl. During the entire study, the rate of surgical complications was very similar to that produced in our long-term registry of transplantations from conventional donors.

## DISCUSSION

Here we present the first results from our new programme for non-heart beating donors following limitation of LST. In a very short follow-up period, our patients reached a median Cr of 1.2mg/dl, and only one patient had sustained high Cr levels despite this being the case with the longest follow-up period. Overall, the results are very similar to those achieved in other international studies<sup>11</sup> of much larger scope, and are sufficiently promising for us to continue with the programme.

The experiences communicated from other transplant centres in the country have used a less systematic approach, and do not appear to be destined towards a standardised programme

**Table 2. Characteristics of the transplant recipients and the evolution of their clinical/laboratory parameters**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Donor age	45	45	58	58	54	54	57	57	66	66
Cold ischaemia (h:min)	5:00	8:00	10:00	12:30	7:00	4:00	2:00	14:00	4:50	15:00
Compatibility	A; A;	A;B;	A,B	B	A	B	No	No	DR	DR
	DR	DR								
Recipient age	32	50	54	57	71	50	59	64	69	59
CKD aetiology	IgA GN	Unknown	PKD	TIN	NAS	NAS	NAS	NAS	IgA GN	TIN
No. transplant	1st	1st	1st	1st	1st	1st	1st	1st	2nd	2nd
Months on HD	17	53	11	12	20	34	12	24	84	50
Post-transplant HD sessions	16	12	11	7	2	0	13	0	0	0
Cr on 7th day	7.7	9.3	6.1	9.1	2.0	0.9	6.2	5.7	1.0	1.3
Cr on 14th day	7.8	6.5	4.2	5.6	1.5	1.2	4.4	5.4	0.9	1.0
Cr at 1st month	2.0	2.1	2.5	3.2	1.0	1.0	2.8	2.5	0.7	0.9
Nadir Cr (mg/dl)	1.2	1.9	1.4	3.2	1.0	0.9	2.0	2.2	0.7	0.9
Duration of hospital stay (days)	44	24	20	25	10	8	34	33	25	8
Urological complications	Lymphocele						AUR Haematoma Seroma			

PKD: polycystic kidney disease; Cr: creatinine; CKD: chronic kidney disease; GN: glomerulonephritis; HD: haemodialysis; NAS: nephroangiosclerosis; TIN: tubulo-interstitial nephropathy; AUR: acute urinary retention.

## originals

José Portolés-Pérez et al. Non-heart beating donor programme

per se, but are rather reports of sporadic cases. We believe that this type of donor deserves a specific approach and the design of a standardised action plan, since this type of organ donation may come to constitute an important portion of transplant activity. In fact, our initial estimate led us to expect 3–4 appropriate donors of this type per year, and yet we have observed a higher incidence of patients that are appropriate cases for limitation of LST, with excellent responses by family members and optimal use of available organs. This low rate of negative responses coincides with the results traditionally observed for uncontrolled non-heart beating donors. Results compiled from the regional transplant office in Madrid from 2011 report a rate of negative results of 22% for DBD, and only 8% for NHBD.<sup>12</sup>

The meagre use of this type of donor in Spain is due to the sufficient availability of conventional donors and a certain level of reticence to this methodology among potential donors, which was expressed in a document published by the ONT in 1999. Both of these conditions have changed, which has facilitated the progression towards a new phase of organ transplantation in Spain. The document recently published by the ONT is aligned with the stipulations in consensus documents from other countries, and is of great value for those who wish to develop this type of programme for controlled non-heart beating donors.<sup>4,5</sup>

Organs donated from Maastricht type III donors constitute 50% of kidney transplantations in nearby countries, such as Belgium, the United Kingdom, and Holland.<sup>3</sup> According to data published by the United Network for Organ Sharing (UNOS), the number of transplanted kidneys provided by DBD increased by 22% between 2000 and 2005, with kidneys from non-heart beating donors increasing by 36.1% during this same time period.<sup>2</sup>

The development of programmes for controlled non-heart beating donors for more than 15 years has allowed us to apply the results from previous experiences into our own model.<sup>13</sup> Uncontrolled non-heart beating donors imply an inferior situation for the viability of the organ, since the exact conditions of the organ are unknown and the organs generally spend a greater length of time without life support after cardiopulmonary arrest. As such, as many as 35% of these organs are rejected for transplantation, and high rates of prolonged ATN are produced, increasing the amount of time needed for nadir Cr to be reached. Despite this, mid-term functioning of these kidneys is comparable to that of organs from brain dead donors.<sup>13</sup>

In the case of donors with controlled cardiac arrest, the scenario of available information and organ management is very different, and could produce better results. In our study, all extracted kidneys were transplanted into recipients; the evolution of renal function in these recipients was slower than in cases of kidneys from DBD in our long-term registry,

but a reasonable nadir Cr was reached, which could continue to improve in the patients who have only been monitored for a short time. Another added value of the implementation of this programme is that it has contributed to the reorientation of the health care process for kidney transplantations in our hospital, reducing cold ischaemia times to half that of the previous records for organs derived from DBD.

On average, the donors in our study were somewhat younger, spent a shorter period of time in the ICU, and had lower acute comorbidity rates than is usual for donors after brain death. We did not consider it necessary to systematically take biopsies from extracted organs, and we preferred to use more restrictive clinical criteria and a macroscopic evaluation of the organ.

Some authors believe that organ donation following removal of LST anticipates the situation of brain death, which reduces the availability of other organs that would be viable in the case of a conventional donor.<sup>4</sup> However, the patient profiles for these two situations are quite different, requiring a precise clinical diagnosis made in the ICU. In addition, it is important to demarcate a separation between the decision to remove LST, which is a common practice in the ICU, from the donation process. In our short experience, the rate of conventional donors in the hospital has remained constant. In light of these considerations, we believe that the transplants performed under this modality would not have occurred if a specific programme for this type of donation had not been put into place.

The use of Maastricht type III donors implies a much less complex organisational paradigm than type I and II donors, and such a programme can be implemented in many hospitals with scarce need for additional resources. It is only necessary to develop a protocol within the hospital oriented to this type of transplant. In fact, the Canadian consensus recommends that centres that wish to work with non-heart beating donors should do so under controlled conditions.<sup>4</sup>

Obviously, ours is a preliminary short-term analysis, which presents the greatest limitation for our study. However, it is in the initial phase of implementing a new programme that the most blatant organisational issues arise, and in the first individual case that the majority of issues for the patient are brought to light, such as surgical complications and delayed graft function. Other authors have indicated that kidneys derived from this type of donor have a greater tendency for acute rejection, although mid-term graft and patient survival does not differ from that of a registry of transplants coming from donors after brain death.<sup>12</sup> The immunosuppression therapy used was intended to avoid added tubular damage during initial phases, but was also sufficiently effective to protect against rejection. In our short follow-up period, we did not observe any cases of acute rejection. Long-term follow-up should also compare the results between kidneys

derived from the different types of donors. To this end, we propose that registries of kidney patients include a specific variable that classifies patients by the type of kidney donated in order to compile results from the experience of multiple groups.

We believe that patients should be provided with specific information regarding the type of organ that they will receive, especially if the kidney comes from an expanded-criteria, non-heart beating donor. In these cases, the potential recipient should be informed as to the specific risks implied in order to properly evaluate this option as compared to the risks of continued dialysis treatment while waiting for a conventional donor. For this purpose we have created a specific model for organ transplants derived from controlled non-heart beating donors. In our study, only one patient refused this type of transplant in light of the information provided.

We can conclude that the implementation of a kidney transplant programme for Maastricht type III non-heart beating donors is an adequate alternative for increasing the number of kidney transplants, thus decreasing the waiting list time for potential recipients. Although ours was a small series of kidney transplants, it has allowed us to consider this option to be a valid and adequate alternative for overcoming the progressive decrease in the availability of DBD.

#### Conflicts of interest

The authors declare that they have no potential conflicts of interest related to the contents of this article.

#### REFERENCES

1. Domínguez-Gil B, Haase-Kromwijk B, Van Leiden H, Neuberger J, Coene L, Morel P, et al. Current situation of donation after circulatory death in European countries. *Transpl Int* 2011;24(7):676-86.
2. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1995;27(5):2893-4.
3. Leduc H, Bonvoisin C, Weekers L, de Roover A, Honoré P, Squifflet JP, et al. Results of kidney transplantation from donors after cardiac death. *Transplant Proc* 2010;42:2407-14.
4. Shemie SD, Baker AJ, Knoll G, Wall W, Rocker G. Donation after cardiocirculatory death in Canada. *CMAJ* 2006;175(8):S1-S24.
5. Documento de consenso de la ONT sobre donación en asistolia. Available at: <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/DONACIÓN EN ASISTOLIA EN ESPAÑA. SITUACIÓN ACTUAL Y RECOMENDACIONES.pdf>. [Accessed: May 10, 2012].
6. Corral E, Maynar J, Saralegui I, Manzano A. Donantes a corazón parado tipo III de Maastricht: una opción real. *Med Intensiva* 2011;35:59-60.
7. Sánchez-Izquierdo A, Cisneros A, García-Guijarro R, Montejó JC, Baldrés A. Donantes tipo III de Maastricht (cartas al director). *Med Intensiva* 2011;35:524-5.
8. Shemie SD, Doig C, Dickens B, Byrne P, Wheelock B, Rocker G, et al. Severe brain injury to neurological determination of death: Canadian forum recommendations. *CMAJ* 2006;174(6):S1-S12.
9. DeVita MA, Mori-Brooks M, Zawistowski C, Rudich S, Daly B, Chaitin E. Donors after cardiac death: validation of identification criteria (DVIC) study for predictors of rapid death. *Am J Transplant* 2008;8:432-44.
10. Amenabar J, Arriceta G, Beneyto I, Bernis C, Calvo N, Crespo JF, et al. Estrategias de prevención y tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus en pacientes con trasplante renal. *Nefrología Sup Ext* 2012;3(1):21-7.
11. Pieter ER, Snoeijs M, van Heurn LW. DCD kidney transplantation: results and measures to improve outcome. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15:177-82.
12. ONT. Memoria de actividades 2010. Revista española de trasplantes 2011;2:1-31.
13. Sánchez-Fructuoso A, Giorgi M, Barrientos A. Kidney transplantation from non-heartbeating donors: a Spanish view. *Transplantation Reviews* 2007;21:249-54.

*Anexo 5. Artículo publicado en la revista Transplantation Proceedings, Estudio GEODAS 3. Publicado en 2015.*



### Kidney Transplantation With Organs From Donors After Circulatory Death Type 3: A Prospective Multicentric Spanish Study (GEODAS 3)

J. Portolés Pérez<sup>a,\*</sup>, O. Lafuente<sup>a</sup>, B. Sánchez-Sobrinó<sup>a</sup>, M.J. Pérez Sáez<sup>b</sup>, A. Fernández García<sup>c</sup>, F. Llamas<sup>d</sup>, P. López-Sánchez<sup>a</sup>, M.L. Rodríguez-Ferrero<sup>e</sup>, S. Zarraga<sup>f</sup>, A. Ramos<sup>g</sup>, and J. Pascual<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Nephrology Department, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Spain; <sup>b</sup>Nephrology Department, Hospital del Mar, Parc de salut Mar, Barcelona, Spain; <sup>c</sup>Nephrology Department, Hospital Universitario de A Coruña, A Coruña, Spain; <sup>d</sup>Nephrology Department, Complejo H. Universitario de Albacete, Albacete, Spain; <sup>e</sup>Nephrology Department, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain; <sup>f</sup>Nephrology Department, Hospital Universitario Cruces, Bilbao, Spain; and <sup>g</sup>Nephrology Department, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain

#### ABSTRACT

To increase the number of kidney donors, new strategies are needed such as living donor programs, expanded criteria donors, or donors after circulatory death (DCD) kidney transplantation programs. The GEODAS group has started an observational, prospective, multicenter clinical study, collecting data from all DCD type-3 kidney transplantations performed in seven Spanish hospitals from January 2012 to January 2014. The preliminary results have shown a delayed graft function of 40.4% and graft survival of 93.7% with a nadir creatinine of 1.3 mg/dL. From all 33 potential donors included in the study, 32 were effective and 63 kidney grafts were transplanted with a utilization rate of 98.5%. Creatinine evolution (median [range]) was in the first month: 2.1 [0.6–5.6]; third month: 1.6 [0.8, 4.2]; first year: 1.6 [0.9–2.2]. These results are similar to kidney transplantation from donors after brain death as shown in the literature, especially in the graft and recipient survival rates. In addition, the controlled programs are easier and less expensive than uncontrolled DCD programs with a higher rate of graft use.

**K**IDNEY transplantation is the best renal replacement therapy for patients with advanced chronic kidney disease [1]. In Spain during 2010 and 2012, the number of donors after brain death (DBD) had increased from 1.985 to 2.190, respectively. However, this increment had been a result of more expanded criteria [2]. Also, the number of living donors had increased to 14.5% in 2013 because of an active promotion plan from the National Transplant Organization (ONT) and support from hospitals [2,3].

In this context, using donors after circulatory death (DCDs) appears to be a new opportunity in our country to improve the match between effective transplantation and the ever-growing waiting list. Typically, the process starts in a critical care unit where the decision for withdrawal of life-sustaining therapy in a patient with no chance of recovery should be obtained before any donation-related considerations, according to the usual critical care unit protocols. In a second step, a different team evaluates the potential donor and asks relatives and family about donation. Patients should be declared dead before the removal of organs, and

interventions after the limitation of treatment should not accelerate death [4].

The aim of the GEODAS group study is to gather experience, describe the follow-up, identify prognostic factors, and contribute to the development and promotion of controlled DCD kidney transplantation all over the country. This preliminary analysis describes the simple and the short-term follow-up.

#### METHODS

This is an observational, prospective, multicenter clinical study. With cooperation from six centers, we collected data from all DCD type-3 kidney transplantations performed from January 2012 to

Project coordinated by SENTRA group. The coordinating center Hospital Universitario Puerta de Hierro receives research grants from Novartis and Astellas (RedinRen ISCIII RD12/0021/0019).

\*Address correspondence to Jose Portolés Pérez, MD, PhD, Nephrology Department, Hospital Universitario Puerta de Hierro, C/Manuel de Falla 1, Majadahonda 28222, Spain. E-mail: josem.portoles@salud.madrid.org



January 2014 with a maximum follow-up time of 2 years. Graft extraction was performed with or without ante-mortem vascular cannulation [4]. The immunosuppressive regimen includes induction with rabbit antithymocyte globulin (Thymoglobulin; Genzyme, Ridgefield, NJ, United States) or basiliximab (Simullect; Novartis Pharmaceuticals Corporation, Philadelphia, PA, United States), associated with steroids, mycophenolate mofetil, or mycophenolic acid (depending on the patient's gastrointestinal tolerance) since the first day after transplantation and delayed use of tacrolimus from postoperative day 6 [5].

The principle variable of the study was graft function. Clinical data were recorded in a database at every center and our Data Manager Central Office collected, audited, and debugged the data by ranks and logical routines every 3 months. Data are shown as mean and standard deviation or percentages as event rates depending on variable nature. Univariate logistic regression for the risk of not achieving optimal renal function (estimated glomerular filtration rate [eGFR] > 60 mL/min) during the first year of follow-up was performed with variables available during first admission for transplantation. Patients with primary graft failure (PGF) were excluded. Those variables with  $P < .1$  in the univariate analysis were included in the multivariate backward modelling process. Analysis was performed using SPSS v 15 (SPSS INC, Chicago, IL).

## RESULTS

The study included 33 potential donors; one did not die during the allowed time window after the withdrawal of life-sustaining therapy. The 32 effective donors (62.5% male, mean 51.7 years old [range, 23–67 years]) died because of non-reversible encephalopathy (53.6% cardiovascular, 28.5% respiratory, and 17.9% other). One of the 64 kidneys was ruled out due to a large cyst; the contralateral was used and is functioning properly as of this writing (utilization rate 98.5%). Three of the grafts had gone to centers out of the GEODAS group; therefore the analysis presented here comprises 61 transplantations. The mean HLA match was 1.94 and the cold ischemia time was 9.4 hours (SD, 6.7). One-third ( $n = 21$ ) of the grafts were obtained using catheter ante-mortem cannulation and others by super rapid laparotomy.

Recipients (52.5 years, 69.1% male) came from having undergone hemodialysis (72.7%) and peritoneal dialysis (21.8%) with a dialysis vintage of 2.83 years, and the others were pre-emptive transplantations (5.5%) (see Table 1). The first/re-transplantation rate was 52/9, and no patient presented with panel reactive antibodies higher than 50%. In the end, 22 patients presented more than 1 year of follow-up information.

The early outcomes include a delayed graft function (DGF) rate of 40.4% and a single reversible episode of acute rejection during the first 6 months. The nadir creatinine level was 1.3 [range, 0.6–5.6] mg/dL. The evolution of creatinine (median [range]) was as follows: for the first month: 2.1 [0.6–5.6]; third month: 1.6 [0.8–4.2]; sixth month: 1.7 [0.9–3.0]; and the first year: 1.6 [0.9–2.2] mg/dL. The eGFR according to the Modification of Diet in Renal Disease-4 (MDRD-4) was as follows: for the first month: 42.8 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> [8.1–148.6]; third month: 49.8 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> [14–96]; sixth month: 48.9 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> [20.6–87.1]; and the first year: 50.6 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

**Table 1. Demographic Data From Recipients and Donors**

	Recipients	Donors
Age (y)	52.5 (SD 10.9)	51.7 (SD 10.6)
Race	1 African American patient 60 White patients	100% Caucasian
Sex (male %)	69.1	61.8
DM (%)	22.9	3.1
Previous HD (%)	72.7	—
Previous PD (%)	21.8	—
Non-dialysis ESRD (%)	5.5	—
Dialysis vintage (y)	2.83	—
Total	61	32

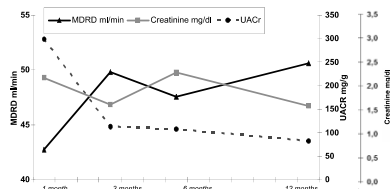
Abbreviations: SD, standard deviation; DM, diabetes mellitus; HD, recipients who underwent hemodialysis; PD, recipients who underwent peritoneal dialysis; ESRD, recipients with end-stage renal disease not on dialysis before transplantation.

[13; 32.9–77.6] (see Fig 1). One patient died at 5 months with functioning grafts from cardiac arrest at his home. We registered 3 cases of PGFs (vascular causes), the remaining still functioning (crude graft survival 93.7%).

The best eGFR achieved during the first year was 61.7 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (SD 24.4). Factors associated with a risk of not achieving optimal renal function (eGFR > 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) during the first year were as follows: donor age (odds ratio [OR] 1.07 per year [1.01 to 1.14];  $P = .04$ ) and DGF (OR 3.96 [1.20 to 13.02];  $P = .02$ ). The cold ischemic time (OR 1.1 per hour [0.99 to 1.25];  $P = .06$ ) and recipient age (OR 1.05 per year [1.01 to 1.11];  $P = .06$ ) were almost statistically significant. The number of HLA mismatches, the immunosuppressive regimen, warm ischemia times, and other factors analyzed did not reach statistical significance. The final multivariate logistic regression model includes DGF (OR 5.25 [1.40 to 19.45];  $P = .01$ ) and donor age (OR 1.08 [1.01–1.16];  $P = .02$ ).

## DISCUSSION

Controlled DCD programs have evolved in many countries around the world, especially in the Netherlands, Belgium, United Kingdom, and also the United States [6–8]. However, the program for uncontrolled DCD transplantation is more frequently practiced in Spain [6]. Compared to controlled donors after circulatory death, uncontrolled DCD transplants



**Fig 1.** Short-term outcomes in DCD kidney transplantation GEODAS group. MDRD, Estimated glomerular filtration rate by Modification of Diet in Renal Disease mL/min; UACr, urine creatinine-to-albumin ratio mg/g.



is more labor intensive and has a higher discard rate [9]. As of 2011, Spain began to develop controlled donors after circulatory death programs [5,10]. Our preliminary early results are promising with a low PGF rate (4.7%) and a reasonable DGF rate (40.4%) similar to those found in the literature. The short-term results are encouraging and all the living patients without PGF still have a functioning graft.

Other groups with more than 15 years of experience report a DGF of 44.7% (n = 396 DCD) and graft survival at 1, 3, and 10 years to be 78.2%, 68.5%, and 41.6%, respectively, among DCD kidney transplants and for DBD 78.2%, 68.5%, and 41.3%, respectively [11]. There is no consensus regarding technical aspects such as the use of ante-mortem cannulation, biopsy, and perfusion machines. In our experience, super rapid laparotomy is the best option and we only use ante-mortem cannulation for patients with potential technical problems (ie, obesity) [12]. Although the use of perfusion machines has been reported to improve results in DBD transplantation, the evidence in controlled DCD is controversial [13].

Different country's guidelines recommend different selection donor criteria and propose different time limits for the viability of grafts. For this study, we used the recommendation of the ONT document which is mainly based on British guidelines [14,15].

ONT has recently developed a consensus document and, a guideline, and regulatory and legal framework to make controlled DCD programs possible. The purpose of our group is to share experiences and results to gather more evidence based on controlled DCD transplantation and to promote its use all over the country. Our group offers its knowledge and experience to any group who wants to begin a DCD program. ONT provides the protocols and practical courses as well as short-term fellowships. In this preliminary analysis, the existence of DGF is associated with worse eGFR in early follow-up, as reported by other groups [3,6]. We consider this analysis with caution because of the low statistical power and the short follow-up times, but it allows us to identify modifiable factors. DGF is an intermediate end-point depending on other factors, such as the immunosuppressive regimen used, the cold ischemic time, and the ages of both the donors and recipients [8]. Measures to reduce the incidence of DGF such as decreasing cold ischemic time and delaying use of tacrolimus among others may improve outcomes in this type of kidney transplantation. The multivariate analysis for risk of not achieving MDRD > 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> should be taken with caution and must be refined with further analysis when we have a larger sample and longer follow-up times.

We are aware of the limitation of this very preliminary report, which include mainly the short follow-up period (only 22 patients reach 1 year of follow-up) and the possibility of finding some minor differences on patient's management across centers. The study and database structure were designed to perform future analyses to control the center effect and the long-term follow-up. Our intention is

to get an early dissemination of our results to promote DCD transplantation programs.

Considering all these data, controlled DCD kidney transplantation outcomes are similar to the historic outcomes from DBD transplantations and are worth enough to continue with these programs as an alternative to increase the number of grafts. In our experience, the controlled DCD transplantation programs receive more viable grafts and demand lower cost and less organization than the uncontrolled DCD ones. It is time to implement controlled DCD programs in a majority of transplantation units and increase the transplant options for our patients and their improved quality of life and outcomes.

#### REFERENCES

- [1] Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725–30.
- [2] Activity of Kidney Transplantation. 2012. Available at: [http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria\\_renal\\_2012.pdf](http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria_renal_2012.pdf). Accessed June 2014.
- [3] Morrissey PE, Monaco AP. Donation after circulatory death: current practices, ongoing challenges, and potential improvements. *Transplantation* 2014;97:258–64.
- [4] Antoine C, Mourey F, Prada-Bordenave E, program ScoD. How France launched its donation after cardiac death program. *Ann Fr Anesth Reanim* 2014;33:138–43.
- [5] Portolés-Pérez J, Rubio-Muñoz JJ, Lafuente-Covarrubias O, et al. Development of a program for kidney transplants using organs donated from donors awaiting cardiac arrest (type III Maastricht). *Nefrología* 2012;32:754–9.
- [6] Domínguez-Gil B, Haase-Kromwijk B, Van Leiden H, et al. Current situation of donation after circulatory death in European countries. *Transpl Int* 2011;24:676–86.
- [7] Keizer KM, de Fijter JW, Haase-Kromwijk BJ, Weimar W. Non-heart-beating donor kidneys in the Netherlands: allocation and outcome of transplantation. *Transplantation* 2005;79:1195–9.
- [8] Hoogland ER, Snoeijs MG, van Heurn LW. DCD kidney transplantation: results and measures to improve outcome. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15:177–82.
- [9] Rudge C, Matesanz R, Delmonico FL, Chapman J. International practices of organ donation. *Br J Anaesth* 2012;108(suppl 1):s48–55.
- [10] Frutos-Sanz M, Guerrero-Gómez F, Daga-Ruiz D, et al. Kidney transplantation with grafts from type III Maastricht non-beating-heart donors. *Nefrología* 2012;32:760–6.
- [11] Bellingham JM, Santhanakrishnan C, Neidlinger N, et al. Donation after cardiac death: a 29-year experience. *Surgery* 2011;150:692–702.
- [12] Portolés JM, Lafuente O, Sánchez-Sobrinho B. Kidney transplantation with organs from controlled donors after circulatory death: a promising future or a current reality. *Trends in Transplantation* 2014;8(4). in press.
- [13] Akoh JA. Kidney donation after cardiac death. *World J Nephrol* 2012;1:79–91.
- [14] Andrews PA, Burnapp L, Manas D. Summary of the British Transplantation Society guidelines for transplantation from donors after deceased circulatory death. *Transplantation* 2014;97:265–70.
- [15] Graftieux JP, Bollaert PE, Haddad L, et al. Contribution of the ethics committee of the French Intensive Care Society to describing a scenario for implementing organ donation after Maastricht type III cardiocirculatory death in France. *Ann Intensive Care* 2012;2:23.



*Anexo 6. Artículo publicado en la revista Transplantation Proceedings. Resultados a medio plazo trasplante cDCD y DBD. Publicado en 2016.*



## Midterm Results of Renal Transplantation From Controlled Cardiac Death Donors Are Similar to Those From Brain Death Donors

O. Lafuente<sup>a</sup>, B. Sánchez-Sobrinó<sup>b,d</sup>, M. Pérez<sup>d</sup>, P. López-Sánchez<sup>b</sup>, D. Janeiro<sup>d</sup>, E. Rubio<sup>d</sup>, A. Huerta<sup>d</sup>, M. Marques<sup>d</sup>, M.R. López-Carratalá<sup>b,d</sup>, J.J. Rubio<sup>c</sup>, and J. Portolés<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup>Nephrology Department, Hospital Infanta Cristina, Parla, Spain; <sup>b</sup>Transplant and Nephrology Department, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Spain; <sup>c</sup>Intensive Care Unit, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Spain; and <sup>d</sup>Red de Investigación Renal, Madrid, Spain

### ABSTRACT

**Background.** The systematic use of grafts from controlled donors after cardiac death (cDCD) started in our country in 2012 and expanded with the strategic support of National Transplant Organization. We present our experience in kidney transplantation with organs from cDCD donors with a mean follow-up of 3 years.

**Methods.** Observational prospective study of all transplants performed in our center in 2012–2013 followed to 2016. The immunosuppression protocols were triple therapy for low-risk recipients from a standard brain death donor (DBD), adding basiliximab or thymoglobulin induction for extended-criteria donor or high-risk recipient, respectively, and thymoglobulin induction plus triple therapy for all cDCD recipients.

**Results.** A total of 42 donors were included (84 grafts in total, but 1 discarded due to multiple cysts); 25 DBD and 17 cDCD without differences in age or sex. The graft use rate was 98.9% for cDCD; 55 grafts were implanted in our hospital (26 DBD and 29 cDCD), and the remaining 28 grafts were transferred to other centers. There were no differences in primary failure (3.4% cDCD vs 7.4% DBD), but the cDCD organs had a higher incidence of delayed graft function (51.7% vs 25.9%). Despite that, graft and patient survivals, as well as glomerular filtration rate (66.3 vs 59.6 mL/min) were similar in both groups. Only 1 patient died at home with a functioning graft in the cDCD group.

**Conclusions.** Despite a higher rate of delayed graft function with cDCD, the midterm outcomes are at least similar to those with DBD. The cDCD programs should be promoted to increase the chances of a transplant in our patients.

**K**IDNEY transplantation (KT) is the best treatment available for patients with advanced chronic kidney disease (CKD) [1]. During the past 25 years the Spanish Transplant Organization (ONT) and hospital transplant units have collaborated in the development of efficient and flexible donation programs, with great capacity to adapt to changes. ONT yearly reports show an evolution in the donor profile, which is older and suffered a cardiovascular event (63% stroke) and rarely a traffic accident (<5.3% currently). The acceptance of expanded-criteria donors, the progressive reduction of family rejection rates, and the improved extraction rate have contributed to maintaining the rate of donation after brain death (DBD). Meanwhile, living donation has increased to reach 15.6% of KTs in 2014 [2,3].

In this scenario, donors after circulatory death (DCD) appear as a new opportunity to reduce waiting lists. Only 10 of the 27 countries of the European Union, the United States, Canada, Australia, and Japan reported DCD activity. In Europe, donation with uncontrolled DCD is relevant in France and Spain, but the complexity of those models limits their expansion [2,3]. European experience with controlled

Funding: Cofinanced by REDInREN RD16/0009/0009 from program RETICS ISCIII and by Astellas, Novartis, and Sanofi through Instituto de Investigación Puerta de Hierro.

\*Address correspondence to J. Portolés, PhD, MD, HU Puerta de Hierro, C/Manuel de Falla 1, 28222 Majadahonda, Spain. E-mail: josem.portoles@salud.madrid.org

0041-1345/16  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.08.039>

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.  
230 Park Avenue, New York, NY 10169

DCD (cDCD) was concentrated in the Netherlands and the United Kingdom, where it has managed to increase the donation rate from 12.0 to 18.3 per million population (pmp) in 10 years.

The ONT strategy was generated during 2011 and includes clinical and ethical guidelines, legal documents, courses for medical training, and communication activities for renal patient associations and general population.

The aim of the present paper is to present the midterm results of KT performed with grafts from cDCD in the first Spanish center that started with systematic cDCD programs.

## METHODS

This is an observational, prospective, single-center study that includes all patients receiving cadaveric kidney transplants in our hospital. Patients gave their consent at the time of transplantation. We compare the evolution of 2 series of patients receiving kidney grafts from DBD and from cDCD. KT recipients from January 2012 to December 2013 with a final event or a minimum follow-up of 2 years in both groups (follow-up to December 2015) were included. Multiorgan transplant recipients (hepato-renal or cardio-renal) and living donors were excluded.

Quantitative variables are expressed as mean, SD, and range; qualitative variables as a percentage. Main outcomes were primary graft failure (PGF), delayed graft function (DGF), best renal function achieved (estimated glomerular filtration rate [eGFR] according to the Modification of Diet in Renal Disease formula 4), and graft and patient survivals. DGF was defined by the need for hemodialysis during the 1st week after transplant. The comparison of means was performed with the use of Student *t* test and of proportions with the use of the chi-square method (with Yates correction when necessary). Kaplan-Meier and log-rank tests were used to compare patient survival or death-censored graft survival. Multivariate logistic regression modeling with stepwise backward covariable selection was performed to determine the association between DGF and suspected risk factors. All calculations were done with the use of the SPSS software.

The DBD immunosuppression (IS) protocol in standard transplants included prednisone, mycophenolate, and tacrolimus, adding induction therapy with the use of basiliximab or thymoglobulin in case of expanded-criteria donors or high immunologic risk, respectively. Thymoglobulin induction plus prednisone, mycophenolate, and delayed use of tacrolimus at the 3rd-6th day was used for cDCD. Thymoglobulin initial dose of 1–1.25 mg/kg of body weight with a maximum of 100 mg every 24 hours (adjusted to platelets and cell counts) and for up to a maximum of 6 days was used for cDCD [4].

The selection criteria of the donor, approach to the family, withdrawal of advanced life support treatment (WLST), and other procedure details were done according to ONT guidelines [2,5,6]. In general, we proposed 2 options to families for WLST in the operating room or intensive care unit, always respecting their criteria [7]. Superfast laparotomy and local cold perfusion or antemortem insertion of a triple-lumen catheter were used.

## RESULTS

We had 42 donors (17 cDCD and 25 DBD); 1 kidney was discarded due to multiple cysts, 28 grafts were transferred

and used in other hospitals and 55 were implanted in our center. We found no significant differences between both groups in age and sex of the donor (Table 1).

Finally, a total of 55 transplants (29 from cDCD and 26 from DBD) were included. The mean age of recipients was 53.3 years (SD, 12.3) with a predominance of men (69.1%) without differences between groups. The most common causes of CKD were 27.3% vascular, 18.2% glomerular, 12.7% interstitial, and 10.9% diabetic nephropathies. A majority of patients came from dialysis (81.8% hemodialysis, 10.9% peritoneal), and only 4 patients received a pre-emptive KT. For 80%, it was their first transplant, for 18.2% the second, and for 1.8% the third.

We found no significant differences in HLA mismatch, cold ischemia time, retransplantation, nor cardiovascular risk factors rates, as described in Table 1. According to our IS protocol, all patients in the cDCD group received thymoglobulin induction, but only 15.4% in the DBD group. Patients who received a cDCD graft presented a higher incidence of DGF (51.7% vs 26.9%; *P* = .06) and a trend toward lower PGF (3.4% vs 7.7%; *P* = NS).

The lowest serum creatinine (Cr) reached during the 1st year was 1.4 mg/dL (SD, 0.57; range, 0.7–4.2) for all patients, with no differences between groups ( $1.4 \pm 0.67$  vs  $1.4 \pm 0.41$ ). Patients in the cDCD group needed more time to reach the nadir Cr, with higher values in the 3rd week (cDCD, 3.21 mg/dL [range, 0.7–11.3]; vs DBD, 1.88 mg/dL [range, 0.6–5.1]; *P* = .04) but similar ones in the 3rd month (DBD, Cr 1.53 mg/dL [range 0.7–4.2]; vs cDCD, 1.56 mg/dL [range 0.7–4.2]) and without differences during the follow-up period. Proteinuria expressed as albumin-creatinine ratio at 2 years was 142.53 mg/g (SD, 275.65), without differences between groups, as depicted in Fig 1.

At the end of follow-up, 3 patients in the DBD group had lost their grafts (2 acute rejections and 1 nephrectomy because of renal carcinoma) and returned to dialysis. One recipient in the cDCD group died at home (sudden death) with a functioning graft. The remaining 48 are still alive with a functioning graft (cDCD, 27; DME, 21). The mean follow-up was 3 years for the cDCD group and 2.8 years for the DBD group. The patient survival at 2 years was 98%, and the death-censored graft survival at 2 years was 94.2%, without differences between groups.

The best logistic regression model for the incidence of DGF includes the type of donor (cDCD: odds ratio [OR], 2.9 [95% confidence interval [CI], 0.9–9]; *P* = .07) corrected by the induction therapy used (thymoglobulin: OR, 4.8 [0.9–25.6]; basiliximab: OR, 1.7 [0.2–12.8]; and no induction: OR 1; *P* = .06). The Cox regression model for graft survival did not differentiate between the 2 types of donors, but the small number of events makes it difficult to detect significant differences.

## DISCUSSION

We report the first comparative study between cDCD and DBD with longer follow-up available since the cDCD

**Table 1. Comparison of Brain-Death Donation (DBD) and Controlled Cardiac Death Donation (cDCD) in Donors and Recipients**

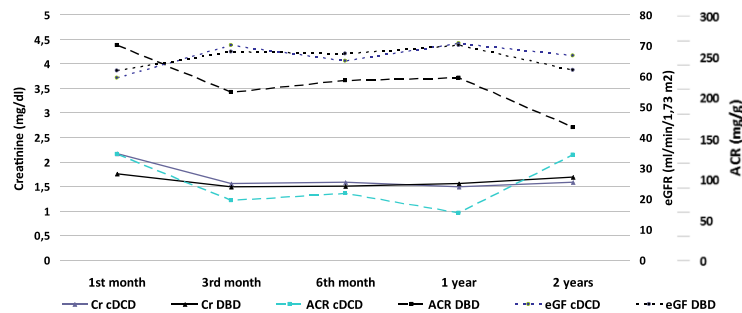
Variable	Total	cDCD	DBD	P Value
<b>Donors</b>				
<i>n</i>	42	17	25	
Age, y, mean $\pm$ SD (range)	51 $\pm$ 14.2 (10–70)	52.2 $\pm$ 10.6 (23–67)	50.2 $\pm$ 16.4 (10–70)	NS
Male	23 (54.8%)	8 (47.1%)	15 (60%)	NS
CV cause of death, %	52.4	41.2	60	.02
TBI cause of death, %	11.9	0	20	
<b>Recipients</b>				
<i>n</i>	55	29	26	
Age, y, mean $\pm$ SD (range)	53.3 $\pm$ 12.3 (23.9–72.9)	52 $\pm$ 12.7 (23.9–71.1)	54.7 (12) [21.7–72.9]	NS
Male	38 (69.1%)	21 (72.4%)	17 (65.4%)	NS
1st RT	44 (80%)	23 (79.3)	21 (80.8)	NS
2nd RT	10 (18.2%)	6 (20.7)	4 (15.4%)	
3rd RT	1 (1.8%)	0	1 (3.8%)	
No induction, %	20	0	42.3	.001
Thymoglobulin induction, %	60	100	15.4	
Basiliximab induction, %	20	0	42.3	
Mismatch, mean $\pm$ SD	4.5 $\pm$ 1.1	4.7 $\pm$ 0.8	4.4 $\pm$ 1.3	NS
Comorbidity, %				
AMI	3.6	3.4	3.8	NS
Stroke	7.3	10.3	3.7	NS
HT	92.7	100	84.6	NS
DM	43.6	48.3	38.5	NS
<b>Clinical outcomes</b>				
CIT, h, mean $\pm$ SD (range)	7.9 $\pm$ 0.5 (1–22)	8 $\pm$ 5.0 (2–21)	7.9 $\pm$ 5.0 (1–22)	NS
PGF	3 (5.5%)	1 (3.4%)	2 (7.7%)	NS
DGF	22 (40%)	15 (51.7%)	7 (26.9%)	.06
Continuing with transplant, <i>n</i>	48	27	21	
Transfer to HD, <i>n</i>	3	0	3	
Follow-up missing <i>n</i>	1	1	0	

Note. Results are presented as *n* (%) unless otherwise specified.  
Abbreviations: CV, cardiovascular; TBI, traumatic brain injury; RT, renal transplantation; AMI, acute myocardial infarction; HT, hypertension; DM, diabetes mellitus; CIT, cold ischemia time; PGF, primary graft function; DGF, delayed graft function; HD, hemodialysis.

strategy was started in our country in January 2012 [5]. The higher incidence of DGF in cDCD grafts does not seem to affect the results of renal function or organ or patient survivals after a follow-up of 3 years. Our results with cDCD

are at least similar to those of DBD, and have allowed us to increase the graft harvest rate without reducing DBD.

Despite the learning cost of a starting program of this nature, our PGF and DGF rates are similar to those



**Fig 1.** Comparison of creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), and albumin-creatinine ratio (ACR) between brain-death donation (DBD) and controlled cardiac death donation (cDCD). Abbreviation: Cr, serum creatinine.

reported in the literature by more experienced teams. The proteinuria levels and the best renal function reached, well known predictors for long-term graft survival [8], present no differences between the two groups.

The organs harvested from cDCD may have greater ischemia-reperfusion injury and a higher risk for DGF (9) and therefore benefit from induction protocols and delayed use of calcineurin inhibitors, as recommended in the guidelines [9–11]. Thymoglobulin doses should be adjusted to platelets and cell counts, and we should use lower doses during the minimum period of time, because much of toxic effects are dose-dependent [9,11]. With our protocol we have not detected relevant adverse effects associated with induction therapy [12–16].

In our series, the superfast surgery approach predominates over antemortem cannulation. The former method requires an experienced team, and although cannulation provides theoretic advantages (early onset of cold infusion), it adds complexity to the process and may lead to errors owing to catheter malposition. Therefore, we reserve antemortem cannulation for cases of difficult surgical approach (eg, obesity) or when family have chosen the WLST in the critical care unit instead of the operation room. Clinical guidelines have found no evidence that one technique is superior to the other, and they recommend that each center proceed according to their experience. Some studies conclude that seemingly different results are center dependent [12].

In Spain, cDCD kidney transplants (also known as type III in the Maastricht classification) have experienced unprecedented growth since January 2012, and an increasing number of centers has been involved in these programs. The experience in our country began with uncontrolled DCD (Maastricht type 2) in 1992. These programs require a complex health care system with many professionals involved and huge amount of money to maintain the cardiac-arrest donor from the street scenario to transplant hospitals. So, by the end of 2011 only 5 referral centers had developed this activity all over the country. During that time, cDCD activity was very sporadic, for example, in 2009 107 uncontrolled DCD and only 1 cDCD were obtained. At the end of 2012 only 8 centers had cDCD programs. Fortunately, the development of transplant programs like ours has facilitated 26 centers to join the cDCD strategy by the end of 2014, with a cDCD rate of 4.1 pmp, similar to Australia (4.5 pmp) and the United States (4.0 pmp); it is highest in the United Kingdom (8.0 pmp), the Netherlands (7.9 pmp), and Belgium (7.5 pmp) [2,13]. This increase is due to the combination of support from the ONT and the enthusiasm generated by the collaborative network of clinical transplant teams who have shared their protocols and recently released results (SENTRA-GEODAS3 project) [15].

Some authors have speculated that the implementation of the model anticipates brain death and therefore that cDCD replaces DBD [17]. However, this is not the case; with an appropriate cDCD selection, the patient profile is completely different than DBD, which has been confirmed in a recent report of 10 years' experience in the United

Kingdom [18]. The recovery rate of viable kidneys in our series is 99%, much higher than reported for uncontrolled DCD, which is ~65% [2].

The sample size and low event rates could be limitations in the present study. However, we conducted a detailed monitoring and careful analysis with access to any clinical data in our electronic medical record, and we can compare both groups without interference from center effect and with the same surgical and medical staff and equipment. Thus, the results are encouraging, showing that there are no differences in the results of both types of transplants in both renal graft function and survival.

#### CONCLUSION

In 2012 we started a cDCD program and has allowed us to increase our total number of transplants with a recovery rate similar to that of DBD organs. The highest incidence of DGF does not seem to affect medium-term survival outcomes, and nadir creatinine and proteinuria are at least as good as those with DBD. We hope that the dissemination of these results help to promote this kind of donation, increasing access options for our patients on the waiting list.

#### REFERENCES

- [1] Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725–30.
- [2] Organización Nacional de Trasplantes. Actividad del trasplante renal en España 2014. 2014. Available at: [http://www.ont.es/infesp/Memorias\\_trasplante\\_renal\\_2014.pdf](http://www.ont.es/infesp/Memorias_trasplante_renal_2014.pdf). Last date accessed June 26, 2016.
- [3] Organización Nacional de Trasplantes. Informe de Actividad de Donación y Trasplantes de donantes en asistolia 2012. 2014. Available at: [http://www.ont.es/infesp/Memorias/INFORME%20DONACI%C3%93N%20EN%20ASISTOLIA%202014\\_DEF.PDF](http://www.ont.es/infesp/Memorias/INFORME%20DONACI%C3%93N%20EN%20ASISTOLIA%202014_DEF.PDF). Last date accessed June 26, 2016.
- [4] Brennan DC, Flavin K, Lowell JA, et al. A randomized, double-blinded comparison of thymoglobulin versus atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 1999;67:1011–8.
- [5] Portolés-Pérez J, Rubio-Muñoz JJ, Lafuente-Covarrubias O, et al. Development of a program for kidney transplants using organs donated from donors awaiting cardiac arrest (type III Maastricht). *Nefrología* 2012;32:754–9.
- [6] Bernat JL. Point: are donors after circulatory death really dead, and does it matter? Yes and yes. *Chest* 2010;138:13–6.
- [7] Graftieaux JP, Bollaert PE, Haddad L, et al. Contribution of the Ethics Committee of the French Intensive Care Society to describing a scenario for implementing organ donation after Maastricht type III cardiocirculatory death in France. *Ann Intensive Care* 2012;2:23.
- [8] Brook NR, White SA, Waller JR, Veitch PS, Nicholson ML. Nonheart beating donor kidneys with delayed graft function have superior graft survival compared with conventional heart-beating donor kidneys that develop delayed graft function. *Am J Transplant* 2003;3:614–8.
- [9] Andrews PA, Burnapp L, Manas D. Summary of the British Transplantation Society guidelines for transplantation from donors after deceased circulatory death. *Transplantation* 2014;97:265–70.
- [10] Rudge C, Matesanz R, Delmonico FL, Chapman J. International practices of organ donation. *Br J Anaesth* 2012;108(Suppl 1):i48–55.

- [11] Australian Government Organ and Tissue Authority. National protocol for donation after cardiac death. 2010. Available at: <http://www.donatelife.gov.au/sites/default/files/DCD%20protocol%20020311-0e4e2c3d-2ef5-4dff-b7cf-af63d0bf6a8a-1.pdf>. Last date accessed June 26, 2016.
- [12] Morrissey PE, Monaco AP. Donation after circulatory death: current practices, ongoing challenges, and potential improvements. *Transplantation* 2014;97:258–64.
- [13] Salmeron-Rodríguez MD, Navarro-Cabello MD, Agüera-Morales ML, et al. Short-term evolution of renal transplant with grafts from donation after cardiac death: type III Maastricht category. *Transplant Proc* 2015;47:23–6.
- [14] Bellingham JM, Santhanakrishnan C, Neidlinger N, et al. Donation after cardiac death: a 29-year experience. *Surgery* 2011;150:692–702.
- [15] Portolés Pérez J, Lafuente O, Sánchez-Sobrinó B, et al. Kidney transplantation with organs from donors after circulatory death type 3: a prospective multicentric Spanish study (GEODAS 3). *Transplant Proc* 2015;47:27–9.
- [16] Daemen JW, Kootstra G, Wijnen RM, Yin M, Heineman E. Nonheart-beating donors: the Maastricht experience. *Clin Transpl* 1994;303–16.
- [17] Jochmans I, Darius T, Kuypers D, et al. Kidney donation after circulatory death in a country with a high number of brain dead donors: 10-year experience in Belgium. *Transpl Int* 2012;25:857–66.
- [18] National Health Service Blood and Transplant. Annual report on kidney transplantation: report for 2014/2015 (1 April 2005–31 March 2015). 2015. Available at: [http://www.odt.nhs.uk/pdf/organ\\_specific\\_report\\_kidney\\_2015.pdf](http://www.odt.nhs.uk/pdf/organ_specific_report_kidney_2015.pdf). Last date accessed June 26, 2016.